



T.C.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

**TRANSSFENOİDAL MİKROSKOPİK HİPOFİZ CERRAHİSİ:
REMİSYON VE KOMPLİKASYON ORANLARININ
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökhan VATANDAŞ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yusuf Kurtuluş DURANSOY

Manisa, 2022

İÇİNDEKİLER

I - GİRİŞ VE AMAÇ.....1

II - GENEL BİLGİLER.....2

1. ANATOMİ.....2

1.1. CAVİTAS NASİ.....2

1.2. SINUS SPHENOIDALIS.....4

1.3. SELLA TURCICA.....5

1.4. HIPOFİZ BEZİ.....8

2. FİZYOLOJİ.....10

3. HİPOFİZ ADENOMLARI.....10

3.1. EPİDEMİYOLOJİ.....10

3.2. SINIFLANDIRMA.....10

3.3.1. PATOLOJİK SINIFLANDIRMA.....10

3.3.2. ANATOMİK SINIFLANDIRMA.....12

3.3. SEMPTOMATOLOJİ.....14

3.4. TANI.....15

3.5. TEDAVİ.....17

3.5.1. LAKTOTROP ADENOMLARDA TEDAVİ.....17

3.5.2. SOMATOTROP ADENOMLARDA TEDAVİ.....17

3.5.3. KORTİKOTROP ADENOMLARDA TEDAVİ.....17

3.5.4. TİROTROP ADENOMLARDA TEDAVİ.....18

3.5.5. GONADOTROP ADENOMLARDA TEDAVİ.....18

3.5.6. NON FONKSİYONE ADENOMLARDA TEDAVİ.....18

4. HİPOFİZ ADENOMLARINDA CERRAHİ TEDAVİ.....18

4.1. TARİHÇE.....18

4.2. KRANİAL CERRAHİ.....19

4.3.	TRANSSFENOİDAL CERRAHİ.....	20
4.4.	KOMBİNE CERRAHİ YAKLAŞIMLAR.....	20
4.5.	KOMPLİKASYONLAR.....	20
III -	GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
1.	HASTA DÂHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	22
2.	TRANSNASAL TRANSSFENOİDAL MİKROSKOPİK CERRAHİ...	22
3.	VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	27
IV -	BULGULAR.....	29
V -	TARTIŞMA.....	34
VI -	SONUÇ.....	37
VII -	ÖZET.....	38
VIII -	ABSTRACT.....	40
IX -	KAYNAKÇA.....	42

GÖRSEL DİZİNİ

Görsel 1: Nasal septum

Görsel 2: Nasal Konkalar

Görsel 3: Sfenoid sinüsün sella önünde yerleşim tipleri

Görsel 4: Sella Turcica kadaverik spesimen görüntüsü ve Türk eđeri

Görsel 5: Sella ve çevre komşu yapılar

Görsel 6: Kiazma yerleşim tipleri

Görsel 7: Hipofiz bezi

Görsel 8: Hipofiz bezinde hormon üreten hücrelerin dağılımı

Görsel 9: Modifiye Hardy sınıflaması

Görsel 10: Knosp Sınıflaması

Görsel 11: Harvey Cushing

Görsel 12: Transsfenoidal mikroskopik cerrahide hasta pozisyonu

Görsel 13: Transsfenoidal mikroskopik cerrahide hasta pozisyonu

Görsel 14: Perop floroskopi görüntüsü

Görsel 15: Perop floroskopi görüntüsü

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Hipofiz adenomları ve sellar bölge tümörlerinin WHO 2017 sınıflaması

Tablo 2: Hiperprolaktinemi sebepleri

Tablo 3: Çalışmaya dahil edilen hastaların hormon fonksiyonlarına göre dağılımı

Tablo 4: Adenom fonksiyonu ve boyuta göre sınıflandırma

Tablo 5: Adenom tipi ve postop kür/remisyon ilişkisi

Tablo 6: Adenom boyutu ve kür/remisyon ilişkisi

Tablo 7: Makroadenomlarda kavernoöz sinüs invazyonu ile kür/remisyon sayılarının oranı

Tablo 8: Tüm hastalarda kavernoöz sinüs invazyonu ile kür/remisyon arasındaki ilişki

KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

AÇT: Aldığı Çıkardığı Takibi

ADH: Anti Diüretik Hormon

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CRH: Kortikotropin Serbestleştirici Hormon

DSA: Dijital Substraksiyon Anjiyografi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon

GH: Growth Hormone(Büyüme Hormonu)

GHRH: Büyüme Hormonu Serbestleştirici Hormon

GnRH: Gonadotropin Serbestleştirici Hormon

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

LH: Lüteinleştirici hormon

MR: Manyetik Rezonans görüntüleme

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PIF: Prolaktin İnhibe Edici Faktör

PRL: Prolaktin

RH: Serbestleştirici Hormon

TRH: Tirotropin Serbestleştirici Hormon

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

WHO: World Health Organization



I. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipofiz adenomları, glial tümörler ve menengiomalari takiben 3. sıklıkta görülen intrakranial kitlelerdir.(1) Yapı olarak çok küçük olmasına rağmen, neredeyse tüm vücudun hormonal aktivitesini düzenlemek için çeşitli hormonlar salgılayan hipofiz bezinin patolojileri de; salgıladığı hormonlar gibi çeşitlilik göstermekte ve multidisipliner olarak farklı yaklaşımlar gerektirmektedir. Tedavi düzenlenmesinde hipofiz adenomun tipi yol gösterici olmakla beraber, azımsanamayacak oranda hastaya cerrahi girişim yapılması gerekmektedir. Cerrahi girişim yolları kabaca kranial ve transsfenoidal olarak gruplandırılabilir. Kranial girişimlerde adenomun boyutu ve parasellar yayılımı göz önüne alınarak pterional, ortahat interhemisferik, subfrontal, subtemporal... gibi yaklaşımlar uygulanabilmektedir.(2) Transsfenoidal cerrahiler ise cerrahi teknik olarak endoskopik ve mikroskopik olarak ayrılabilir. İster endoskopik ister mikroskopik olsun, amaç sfenoid sinüs içine ulaşılması sonucu sella tabanının alınarak lezyona müdahale etmektir. Kullanılan teknik ve ekipmanların farklı özellikleri olmasına bağlı olarak endoskopik transsfenoidal cerrahi ile mikroskopik transsfenoidal cerrahinin birbirine karşı üstünlükleri olabilmektedir.(3)

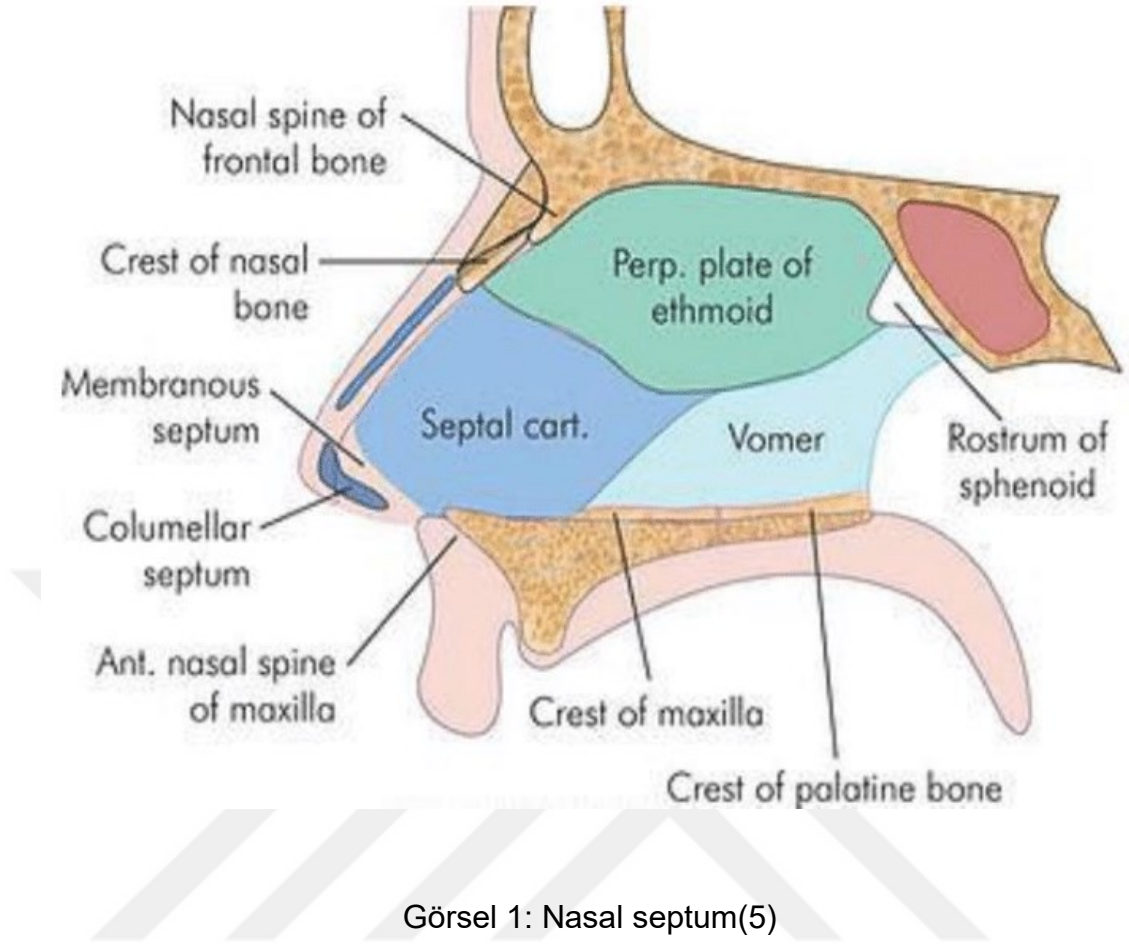
Biz bu çalışmamızda mikroskopik transsfenoidal cerrahi uygulanan hipofiz adenomu hastalarının ameliyat öncesi ve sonrası tetkik ve görüntülemelerini retrospektif olarak değerlendirerek, kür/remisyon ve komplikasyon oranlarını ortaya koymayı hedefledik.

II. GENEL BİLGİLER

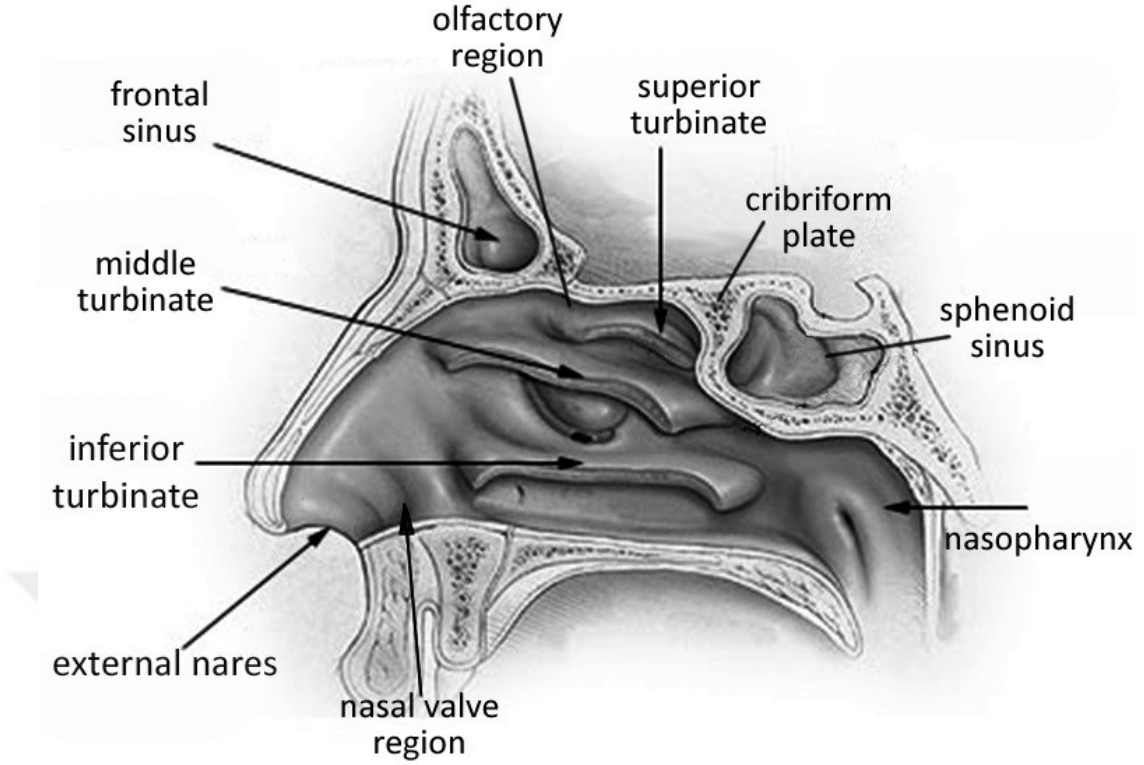
1. ANATOMİ

1.1. CAVİTAS NASİ

Transsfenoidal cerrahide sfenoid sinüse ulaşmak için öncelikle burun boşluğunu katetmek gerekir. Cavity Nası, önde nostriller ile dışarı, arkada koana ile nazofarenkse bağlanan ve orta hatta bir septum ile ikiye ayrılan bir boşluktur. Alt duvarını ön 3/4'te maksiller kemiğin palatin processı, arka 1/4'te palatin kemiğin horizontal laminası oluşturur. Üst sınırını ventralden dorsale olmak üzere; nazal kemik, frontal kemiğin nazal çıkıntısı, ethmoidal kemiğin lamina cribrosa ve sfenoid kemik oluşturur. İç duvar, septum, kemik ve kıkırdak yapıdadır. Arkada kemik yapıyı yukarıda ethmoidal kemiğin lamina perpendicularis, aşağıda vomer oluşturur.(4) Bu iki kemiğin önünde, septumun ön kısmını oluşturan septum nasi kıkırdak yeri alır.(Görsel 1)



Dış duvar ise arkadan öne doğru olmak üzere; lakrimal kemik, maksiller kemiğin frontal processu ve inferior concha, ethmoidal kemikten köken alan superior ve medial concha, palatin kemiğin perpendicular laminası ve sfenoid kemiğin pterigoid çıkıntısının medial laminası oluşturur. Dış duvardaki cochaların altlarında önemli kanal ve delikler bulunmaktadır. İnferior conchanın altına ductus nasolacrimalis, medial conchanın altına frontal sinüs, maksiller sinüs, ön ve orta ethmoidal hücreler açılır. Superior conchanın altına ise arka ethmoidal hücreler açılır. Superior konka, arkada sfenoid kemik ile birleştiği yerde sfenoethmoidal resesi oluşturur ve buraya transsfenoidal cerrahi için önemli bir anatomik yapı olan sfenoid sinüs ostiumu açılır(6).(Görsel 2)

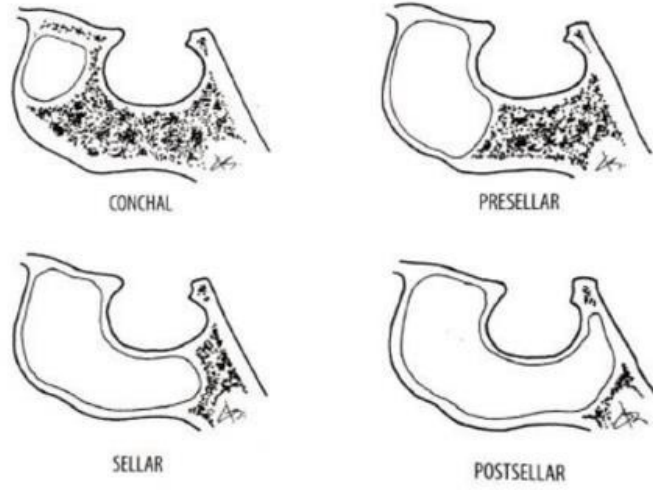


Görsel 2: Nasal konkalar(7)

1.2. SİNUS SPHENOIDALIS

Sfenoidal sinüs, sfenoid kemik içerisinde gelişen bir sinüstür. Birçok önemli nöral, vasküler ve endokrin yapı ile yakın komşuluk içerisinde.

Transsfenoidal cerrahi için çok önemli bir boşluk olmasının yanında, diğer sinüslere göre daha ince duvarlı olması sebebiyle bu sinüsün enfeksiyonlarının santral sinir sistemine yayılma riski vardır. Sfenoid sinüs doğum sırasında mevcut değilken, pubertede gelişmeye başlar ve yetişkin dönemde son halini alır.(8) Sagittal planda sinüsün sella ile ilişkisine göre 4 tip tanımlanmıştır. Bunlar konkal, presellar, sellar ve postsellardır(9)(Görsel 3)

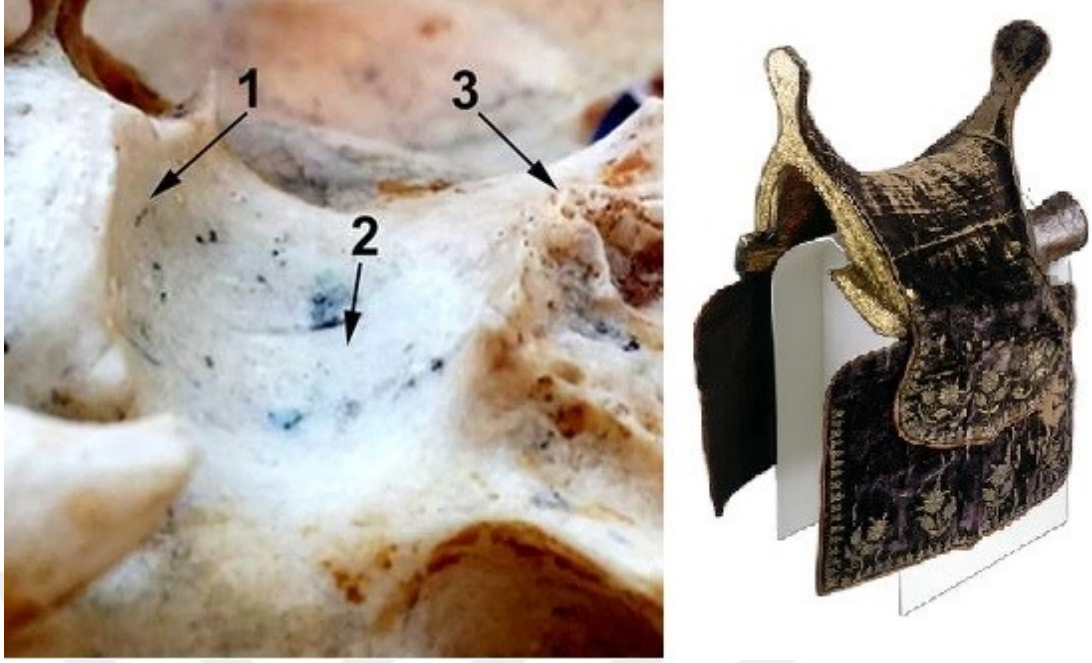


Görsel 3: Sfenoid sinüsün sella önünde yerleşim tipleri(9)

Konkal tip genellikle puberte çağında görülür. Sinüs içerisinde tam olarak orta hatta olmayan septum bulunur ancak sinüsün septasyonunun varyasyonları olduğu unutulmamalı, cerrahi planlanacaksa mutlaka görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi gerekmektedir.(10) Sinüs içinde yanlarda optik sinirin, arka alt tarafta internal karotidin kabarıklıkları mevcut olup, cerrahi sırasında komplikasyondan kaçınmak amacıyla detaylı değerlendirilmelidir.

1.3. SELLA TURCİCA

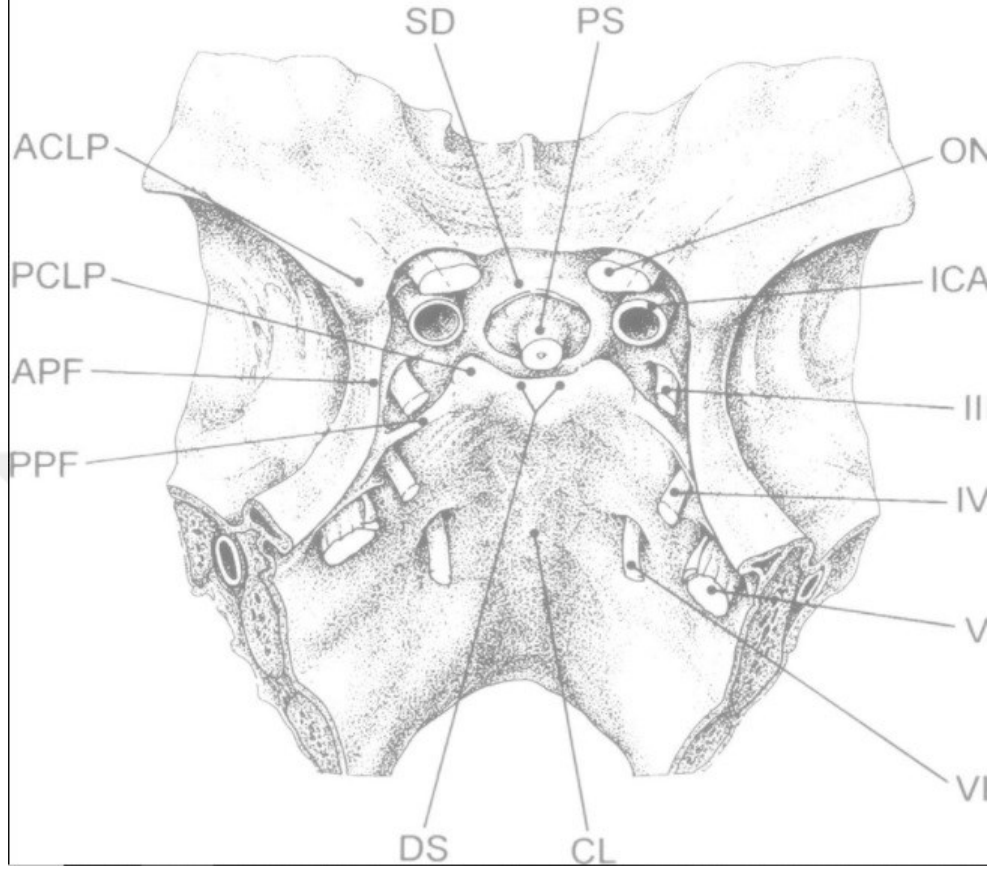
Sella turcica, sfenoid sinüs arka ve üstünde, içine hipofiz bezinin yerleştiği anatomik bir boşluktur. Adının kaynağı, görüntü olarak tarihte kullanılan Türk eğerlerine benzemesidir.(11)(Görsel 4)



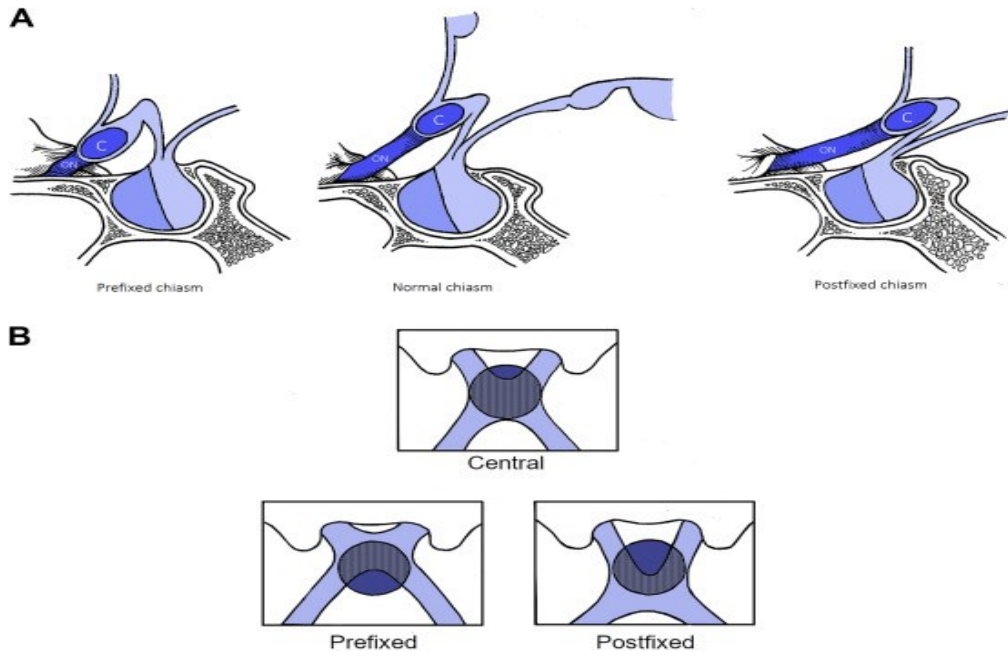
Görsel 4: Sella Turcica kadaverik spesimen görüntüsü ve Türk eđeri(11)

Her iki lateralde kavernöz sinüsler bulunur. Kavernöz sinüs, internal karotid arterin kavernöz segmenti ile okülomotor sinir, trochlear sinir, abducens siniri ve maksiller sinirin ilk iki dalını içeren venöz pleksustur.(12) Abducens siniri en medialde yerleştğinden, patolojik durumları diğer kavernöz sinüste yer alan kafa çiftlerine göre daha fazla olma eğilimindedir.(Görsel 5) Sella turcica aşağıda ve önde sfenoid sinüs, önde tuberculum sella ve anterior klinoid processler, arkada dorsum sella, arka ve aşağıda clivus, üstte diaphragma sella vasıtası ile optik kiazma ile çevrelenmiştir.(13) Optik kiazma, genellikle sellanın tam üzerindedir, ancak önde ya da arkada yerleştğ tipleri de vardır.(14)(Görsel 6)

ANATOMY OF THE SELLAR REGION



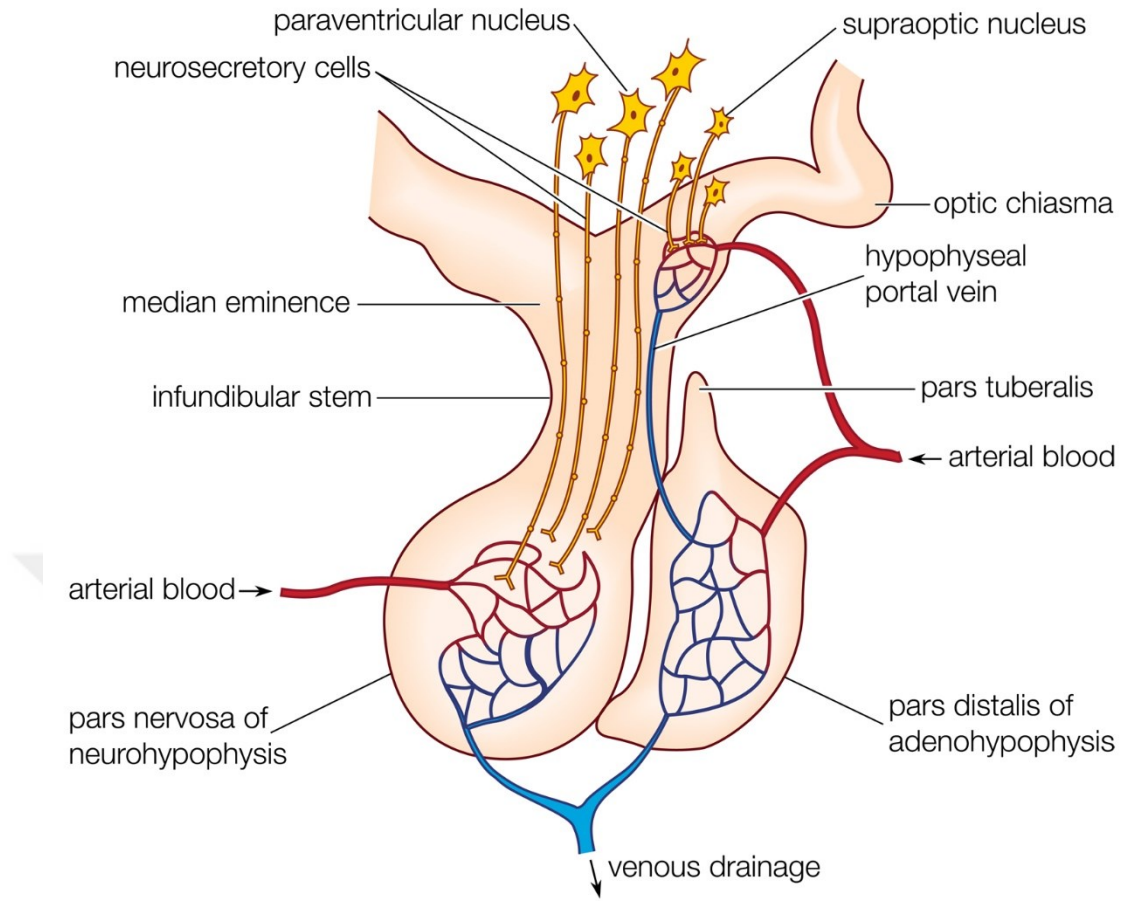
Görsel 5: Sella ve çevre komşu yapılar(15)



Görsel 6: Kiazma yerleşim tipleri(14)

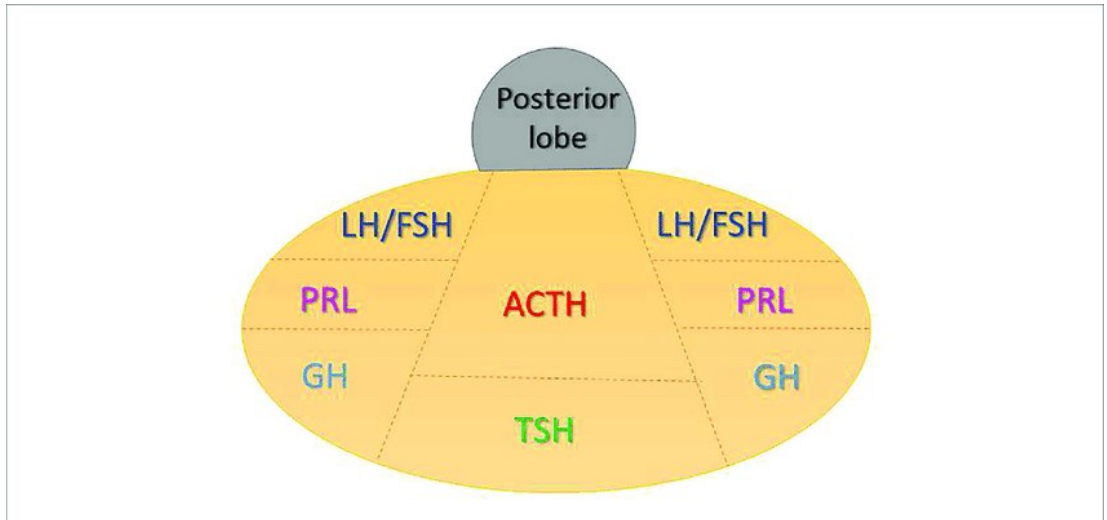
1.4. HİPOFİZ BEZİ

Hipofiz bezi, sella turcica içerisine oturan, yaklaşık 0,5-1 gr ağırlığında, kabaca 6x8x10mm boyutlarında nöroendokrin bir organdır. Ön ve arka ve intermediate lob olmak üzere 3 lobdan oluşur. Intermediate lob, Rathke kesesi kalıntılarıdır. Bu bölgeden Rathke kistleri köken alabilir. Ön lob, adenohipofiz, ağız ektoderminden köken almaktadır. Mezodermin içinden yukarıya doğru göç eden Rathke kesesinden oluşur. Rathke kesesi ile nörohipofizeal divertikulumdan sellaya doğru uzanan akson uzantılarının kaynaşması sonucunda hipofiz bezi oluşur.(16) Hipofiz bezi, infundibulum ile hipotalamik median eminense bağlıdır. Adenohipofizin tuberalis, intermedia ve distalis olmak üzere 3 parçadan oluştuğu söylenebilir. Adenohipofiz GH, PRL, ACTH, FSH, LH, TSH üreten hücrelerden oluşurken, arka lob olan nörohipofiz, hipotalamik paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerde üretilen oksitosin ve ADH'ı içeren nöral akson uzantılarından oluşmaktadır.(17) Üst tarafta diaphragma sella ile örtülüdür. Diaphragma, hipofiz bezi kapsülü ile belirgin sınırı olmayan, lateralde hipofiz kapsülü ile birleşen bir yapıdır. Ortasında infundibulumun geçtiği nokta dışında intakttır. Hipofiz bezi her iki taraftan olmak üzere; 1 adet inferior hipofizial arter ve çok sayıda bulunan superior hipofizial arterler ile beslenir. Venöz drenajı ise içerisinde mevcut pleksusların komşu dural sinüslere dökülmesi ile olmaktadır ve bu drenaj üretilen hormonların periferik organlara ulaşmasını sağlar.(18)(Görsel 7, Görsel 8)



© 2010 Encyclopædia Britannica, Inc.

Görsel 7: Hipofiz bezi(19)



Görsel 8: Hipofiz bezinde hormon üreten hücrelerin dağılımı(20)

2. FİZYOLOJİ

Hipofiz bezi salgıladığı birçok hormonla endokrin sistemin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. ADH hipotalamustaki osmoreseptörlerin kontrolünde supraoptik hipotalamik çekirdekte üretilir ve nörohipofie taşınır. Oksitosin de hipofiz bezinde üretilmeyen hormonların diğeridir, paraventriküler hipotalamik çekirdekte üretilir. Oksitosin özellikle doğumda uterus kaslarının kasılmasında ve laktasyon döneminde üretilen sütün memeden atılmasında rol oynar. ADH ise böbrekte su geri emilimini düzenleyerek kan osmolaritesinin düzenlenmesine katkı sağlar.

Adenohipofizden sentezlenen hormonlar hipotalamusun kontrolü altındadır. PRL hariç hepsinin üretimi hipotalamustan salgılanan RH'ler ile artarken, PRL üretimi salgılanan PIF ile baskılanmaktadır. Hipotalamustan salgılanan CRH, hipofiz bezinde ACTH üretimini sağlayarak böbreküstü bezlerinde steroid sentezini sağlar. TRH, TSH salınımını düzenleyerek tiroid hormonlarını yönetir. GnRH, FSH ve LH salgılanmasını sağlayarak seksüel fonksiyonlar üzerinde etkilidir. GHRH ise GH salınımını uyarmaktadır.(21)

3. HİPOFİZ ADENOMLARI

3.1. EPİDEMİYOLOJİ

Hipofiz adenomları, tüm intrakranial kitlelerin yaklaşık %15-20'sini oluşturmaktadır. Glial tümörlerden ve menegiomalardan sonra en sık görülen 3. kranial kitle sebebidir. Her yaşta görülebilmesine karşın, 4. ve 7. dekatta pik yapmaktadır. Kadınlarda erkeklere göre fazla görülmektedir. Hormon aktif adenomlar genç yaşlarda bulgu verirken, non fonksiyone adenomlar genellikle ileri yaşlarda semptom verir.(22)

3.2. SINIFLANDIRMA

3.2.1. PATOLOJİK SINIFLAMA

Hipofiz adenomları, sellar bölgenin en sık patolojisidir. Günümüze kadar patolojik olarak farklı sınıflandırmalar yapılsa da, Dünya Sağlık Örgütü'nün son yayınladığı sınıflamada hormon fonksiyonu ve immünohistokimyasal

özellikler ön plana çıkmaktadır. Hipofiz adenomları genellikle benign patolojiler olmakla birlikte, lokal invaziv ya da metastaz yapma durumları da karşımıza çıkabilmektedir. DSÖ sınıflamasında, hipofiz adenomları ve sellar bölgenin diğer patolojik kitleleri sınıflandırılmıştır.(23) Bu sınıflama, aynı zamanda ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken adenom dışı diğer patolojileri de göstermektedir.(Tablo 1)

Pituitary adenoma
Somatotroph adenomas
Lactotroph adenomas
Thyrotroph adenomas
Corticotroph adenomas
Gonadotroph adenomas
Null cell adenomas
Plurihormonal and double adenomas
Pituitary carcinoma
Pituitary blastoma
Tumors of the posterior pituitary
Pituicytoma
Granular cell tumor of the neurohypophysis
Spindle cell oncocyoma
Sellar ependymoma
Neuronal and paraneuronal tumors
Gangliocytoma and mixed gangliocytoma-pituitary adenoma
Neurocytoma
Paraganglioma
Neuroblastoma
Craniopharyngioma
Adamantinomatous craniopharyngioma
Papillary craniopharyngioma
Mesenchymal tumors
Meningioma
Schwannoma
Chordoma
Solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma
Others
Germ cell tumors
Hematological tumors
Secondary tumors

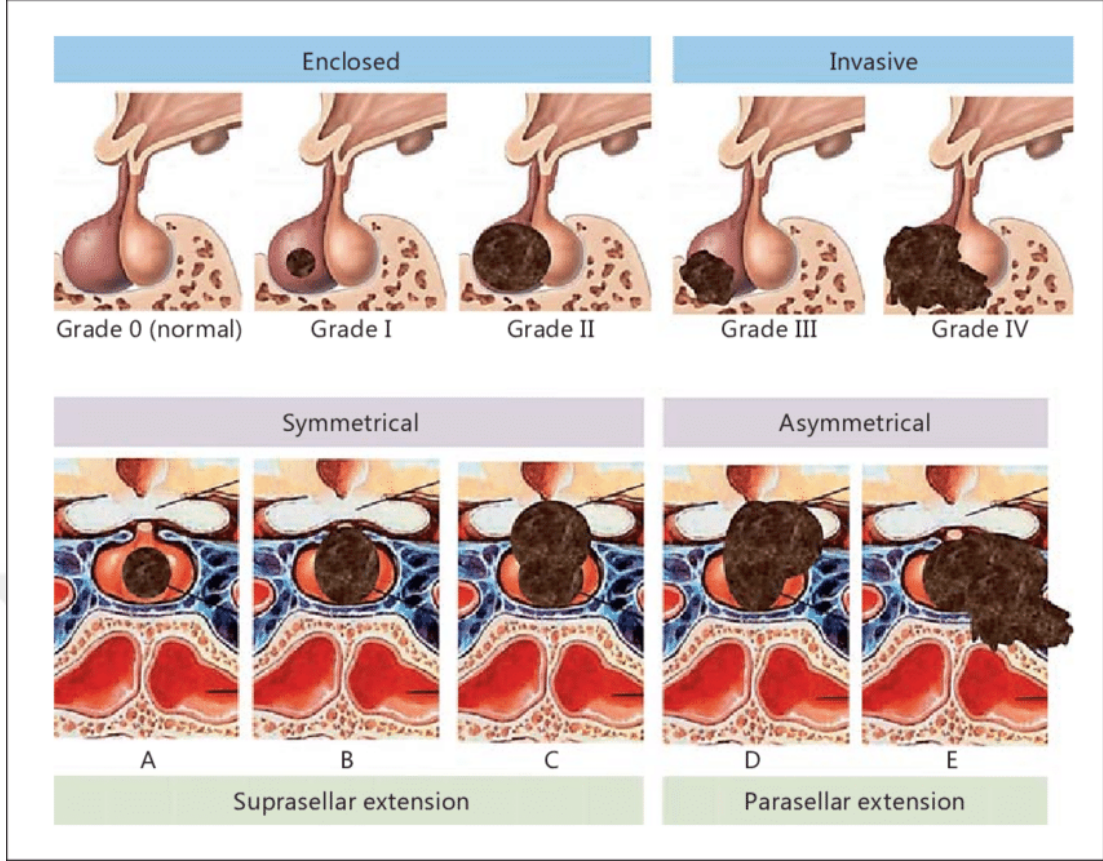
Tablo 1: Hipofiz adenomları ve sellar bölge tümörlerinin WHO 2017 sınıflaması(23)

3.2.2. ANATOMİK SINIFLAMA

Hipofiz adenomları temel olarak benign lezyonlar sayılsa da; büyüme sonucu sellar bölge kemik yapısında bozulmalara, parasellar yayılım sonucu yakın komşuluk içinde bulunduğu nörovasküler yapılarada disfonksiyona yol açabilir. Hastanın semptom ve bulgularının değerlendirilmesi; hastaya cerrahi girişim planlanacaksa girişim yolunun belirlenmesi, perop tümöral dokuya ve komşu nörovasküler yapılara daha hakim olmayı sağlamak amacıyla günümüzde yaygın olarak 3 sınıflama kullanılmaktadır: Vezina sınıflaması, Modifiye Hardy sınıflaması ve Knosp sınıflaması. Vezina sınıflaması grafi ile yapılabilirken, modifiye Hardy ve Knosp sınıflamalarında hastanın BT ve MR görüntülemeleri değerlendirilmelidir.(24)

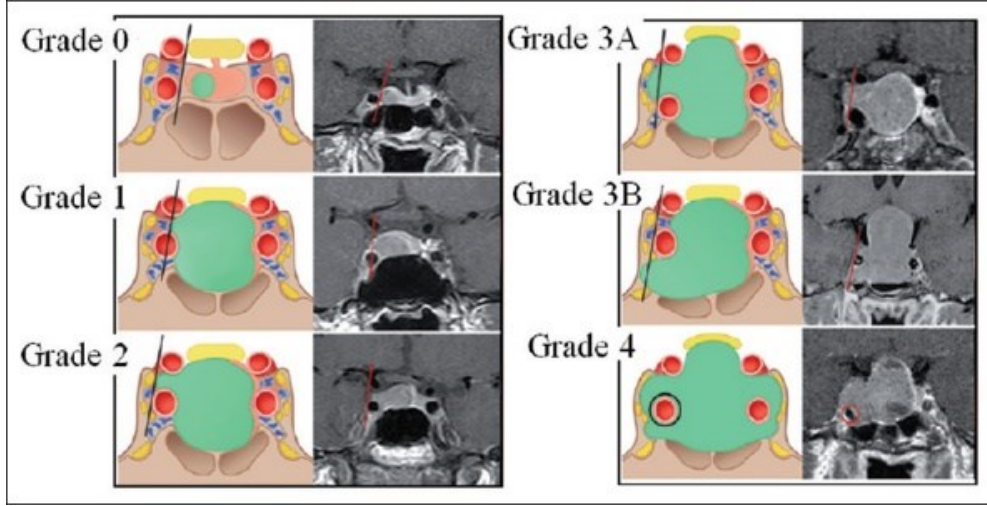
Vezina sınıflamasında sella turcicanın kemik yapılarını değerlendirmede kullanılan bir sınıflamadır. Sınıflama 1'den 4'e kadar numaralandırılmış ve Grade-1"normal boyutlarda, incelmış veya çift konturlu sella", Grade-2"duvar defekti olmaksızın genişlemiş sella", Grade-3" tabanı erode olmuş normal veya daha büyük boyutlu sella" ve Grade-4" tüm kemik yapıların destrükte olduğu sella(hayalet sella)" olarak tanımlanmıştır.(25)

Modifiye Hardy sınıflamasında Vezina sınıflamasına ek olarak tümörün suprasellar ve parasellar uzanımı tanımlanmıştır. 0-4 arası sellanın morfolojisini, A-E harfleri de supra/pasellar yayılımı belirtmektedir. Grade-0" normal sella morfolojisi", Grade-1"10mm'den küçük tümör ve genişlemiş sella", Grade-2"10 mm'den büyük ve genişlemiş sella", Grade-3 "sella tabanında lokal destrüksiyon" ve Grade-4 "tüm sınırların erode olduğu sella(hayalet sella)" olarak tanımlanmıştır. Supra/parasellar uzanım sınıflamasında hipofiz tümerleri Grade-0 "sella dışı uzanım yok", Grade-A"suprasellar sisterne ulaşmış tümör", Grade-B"üçüncü ventrikül resesinde bası", Grade-C"üçüncü ventrikül basısı", Grade-D"intrakranial yayılım" ve Grade-E"kavernöz sinüs invazyonu" olarak gruplandırılmıştır.(26)(Görsel 9)



Görsel 9: Modifiye Hardy sınıflaması(26)

Knosp sınıflaması ise tümörün kavernöz sinüslere yaptığı invazyonu derecelendirmektedir. Bu sınıflamada ise koronal planda tümörün kavernöz sinüs ile ilişkisi değerlendirilmektedir. Grade-0 "Tümör medial karotid çizgiye ulaşmamış", Grade-1 "tümör medial karotid çizgiyi geçmiş ancak interkarotid çizgiyi aşmamış", Grade-2 "tümör interkarotid çizgiyi aşmış ancak lateral karotid çizginin medialinde" Grade-3A "tümör lateral karotid çizgiyi superiordan geçmiş", Grade-3B "tümör lateral karotid çizgiyi inferiordan geçmiş" ve Grade-4 "tümör kavernöz karotidi tamamen sarmış" olarak tanımlanmıştır.(27)(Görsel 10)



Görsel 10: Knosp Sınıflaması(27)

3.3 SEMPTOMATOLOJİ

Hipofiz adenomları; salgıladığı hormon tipine, boyut ve yerleşimine göre çeşitli semptomlarla kendini gösterebilmektedir. Bası ve invazyona bağlı semptomlar baş ağrısı gibi non spesifik olabileceği gibi, kiazma basısı ile görme alanı defektleri, kavernoöz sinüs invazyonuna bağlı kranial sinir tutulumlar, ekstraoküler paraliziler olarak da karşımıza çıkabilir. Adenomun suprasellar bölgeye doğru masif büyümesi sonucu kognitif fonksiyon bozukluğu ile kendini gösteren hidrosetali, subtemporal büyümeye bağlı olarak da epileptik nöbetler, adenomun sella tabanını destrükte etmesi sonucu oluşabilecek rinore, hipofiz adenomlarının ilk semptom ve bulgusu olarak ortaya çıkabilir.

Adenomun hipofiz bezi içerisindeki lokal basısına bağlı olarak, gonadotrop hücreler önce olmak üzere, sonrasında tirotrop hücreler, somatotrop hücreler ve sonrasında kortikotrop hücrelerde hormon yapımı aalarak, ilgili hormonun yetmezliği ile hipofizer yetmezlik tablosu gelişebilir.

Prolaktinomalarda en sık semptom ve şikayet, kadınlarda dismenore, oligomenore, galaktore, libido kaybı, erkeklerde ise impotans, libido kaybı, infertilitedir. Cushing hastalığında kilo alma, kıllanma, sırtta yağ birikmesi(buffalo hörgücü), aydede yüz, vücutta strialar en sık şikayetler arasındadır. Akromegali ise kendini puberte öncesi orantısı bir şekilde boy

uzaması, puberte sonrası ise yüz, el ve ayaklarda büyüme ile gösterir. Non fonksiyone adenomlar ise lokal basısı bulguları ile kendini göstermektedir. Adenom tipi ne olursa olsun, stalk basısına bağlı oluşan hiperprolaktinemi, primer adenomun oluşturduğu semptomların yanında prolaktinoma bulgularını oluşturabilir.(28)(29)

3.4 TANI

Gelişen teknolojiye rağmen, anamnez ve fizik muayene her alanda tanıda önemini korumaktadır. Anemnez ve fizik muayene sonrası yapılan tetkikler, hormon hipersekresyonunu ve bunun sebebi hipofiz adenomu ise tümörün varlığını göstererek tedavi şemasının belirlenmesinde temeldir. Günümüzde hipofiz adenomu tanısında MR altın standart olarak görülmekle beraber, çevre kemik yapıların değerlendirilmesi amacıyla BT sıklıkla kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra olası vasküler patolojilerin ayrımında BT anjiyografi ve gerekirse DSA tetkikleri yapılır.(30)

Hiperprolaktinemi, prolaktin düzeyinin erkeklerde 20 ng/ml, kadınlarda 25 ng/ml olması olarak tanımlanmaktadır. Prolaktin salınımı bir çok fizyolojik ve patolojik süreçte artabilir, hastanın kullandığı ilaçlar prolaktin seviyelerini yükseltebilir. Olası fizyolojik ve patolojik surumlar dışlandıktan sonra(Tablo 2), hiperprolaktinemi kaynağı olarak adenom araştırılması için hipofiz MR görüntüleme yapılmalıdır. Prolaktinomlar, tanı anında kadınlarda mikroadenom, erkeklerde makroadenom olma eğilimindedir.(31)(32)

Akromegali, somatotrop hücrelerden fazla GH sekreyonu sonucu oluşan bir hastalıktır. Akral büyüme en sık semptomdur ancak tanı anında bir çok hastada kardiovasküler, gastrointestinal ve solunumsal patolojiler de mevcuttur. Akromegali tanısı, anamnez ve fizik muayene sonrası akromegaliden şüphelenildiği durumda, OGTT ile GH yanıtı bakılır. GH değerinin 1 µg/L'den büyük olması ve artmış IGF-1 değerleri ile akromegali tanısı konur; Hipofiz MR ile adenom tayini yapılmalıdır.(33)

<u>Fizyolojik</u> Koitus Egzersiz Laktasyon Gebelik Uyku Stress	<u>Sistemik hastalıklar</u> Nörojenik göğüs duvarı travması, cerrahi, zona Hipotiroidi Kronik böbrek yetmezliği Siroz Kranial ışınlama Epilepsi Polikistik over sendromu Yalancı gebelik
<u>Patolojik</u> <i>Hipotalamik-hipofizer sap basarı</i> Granülomalar İnfiltrasyonlar Radyoterapi Rathke kleft kisti Travma (Sap kesisi, suprasellar cerrahi) Tümörler (Kraniofarenjiyom, germinom, hipotalamik metastaz, meningiom, suprasellar büyüyen kitle)	<u>Farmakolojik</u> Anestezikler Antikonvülsanlar Antidepresanlar Antihistaminikler Antihipertansifler Kolinerjik agonistler Dopamin reseptör blokerleri Dopamin sentez inhibitörleri Östrojen içeren preparatlar Nöroleptikler, antipsikotikler Nöropeptidler Opiat ve opiat antagonistleri
<i>Hipofizer nedenler</i> Akromegali İdiopatik* Lenfositik hipofizit veya parasellar kitle Makroprolaktinemi** Nonfonksiyone makroadenom Çoklu hormon salgılayan adenom Prolaktinoma Cerrahi Travma	

Tablo 2: Hiperprolaktinemi sebepleri(32)

Hiperkortizolemi, kortizol seviyesinin normal sınırların üstünde olmasıdır. Hiperkortizolemi tanısı, düşük doz deksametazon süpresyon testi ile konulmaktadır. Düşük doz deksametazon süpresyon testi ile kortizol değeri 1.8 µ/dl'den fazla ise hiperkortizolemi tanısı konur. Ayırıcı tanı amacıyla ACTH değerleri tetkik edilir ve yüksek doz deksametazon süpresyon testi ile Cushing hastalığı tanısı konmaktadır. Cushing hastalığı tanısı konan hastalara Hipofiz MR görüntüleme yapılarak adenom varlığı araştırılır.(34)

Nonfonksiyone adenomların tanısında hipofiz MR yeterli olmakla birlikte, stalk basısı, lokal hücre basısı nedeni ile tüm hipofiz hormon paneli tetkikleri yapılması, gerekli tedaviler ve ek tetkikler değerlendirilmelidir. Non fonksiyone hipofiz adenomları tanı anında genellikle makro ve dev olduğundan ve tedavisi cerrahi olduğundan, BT tetkiki mutlaka edinilmelidir.

3.5. TEDAVİ

3.5.1. LAKTOTROP ADENOMLARDA TEDAVİ

Prolaktinomalar, medikal tedaviye oldukça duyarlı tümörlerdir. Hipofiz adenomları arasında en sık görülmesine rağmen, cerrahi serilerde diğer tiplere göre daha az olması bu durumun bir sonucudur. Tedavide kabergolin, bromokriptin ve kinagolid gibi dopamin agonistleri kullanılır. Kabergolin ve kinagolid ile %80-90, bromokriptin ile %70-80 oranında prolaktin seviyeleri normale getirilebilmektedir.

Medikal tedaviye duyarlı olmasına rağmen, belli durumlarda prolaktinomalara cerrahi tedavi uygulanmaktadır. İlaç intoleransı, ilaç direnci, prolaktin seviyesinin hızlı düzeltilmesi gerek durumlar, ilaç kullanımına uyumlu olmayan veya uzun süre ilaç kullanmak istemeyen hasta varlığında, olası yarar ve zararlar anlatılarak hasta cerrahi tedaviye alınır.

İlaç ile kontrol altına alınamayan ve cerrahi ile total çıkarılamayan prolaktinomlarda radyoterapi uygun bir seçenektir.(35)

3.5.2. SOMATOTROP ADENOMLARDA TEDAVİ

Akromegalide ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Ancak cerrahi tedavi ile hormon kontrolü sağlanamayan hastalarda oktreotid, lanreotid(somatostatin reseptör ligandı), pegvisomant(GH reseptör antagonisti) ve kabergolin(dopamin analogu) kullanılır. Cerrahi ve medikal tedavi hormon düzeyleri kontrolü sağlanamayan hastalarda radyoterapi düşünülmelidir.(36)

3.5.3. KORTİKOTROP ADENOMLARDA TEDAVİ

Cushing hastalığı tedavisi cerrahi tedavidir. Cerrahi ile adenom çıkarılmasını takiben ilk hafta içinde kortizol seviyesi 5 µ/dl üzerinde seyrederse remisyon olmadığı anlamına gelir. Bu hastalarda sonraki basamak, hastanon ve tetkiklerinin beraber değerlendirilmesi ile karar verilen yeniden operasyon, mediakl tedavi, radyoterapi veya bilateral adrenalektomidir. Medikal tedavi seçeneklerinden dopamin agonisti olan kabergolin ve somatostatin analogu olan pasireotid, hipofiz bezinden ACTH salınımını azaltır. Ketakonazol,

mitotan, metirapon ve etomidat böbreküstü bezinde steroid sentezini azaltırken, mifepriston glukokortikoid reseptör antagonisti olarak etki eder. Adenomun saptanamadığı, medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan hiperkortizolemi durumlarında bilateral adrenalectomi radikal ancak etkili bir tedavi seçeneğidir.(37)

3.5.4. TİROTROP ADENOMLARDA TEDAVİ

Tirotrop adenomlar çok nadir görülmekle beraber tedavisi cerrahidir. Cerrahi sonunda amaç normal hipofiz endokrin fonksiyonu, tirodi fonksiyon testlerinin düzelmesi ve varsa adenom bası bulgularının kaldırılmasıdır.(38)

3.5.5. GONADOTROP ADENOMLARDA TEDAVİ

Gonadotrop adenomlar, genellikle sessiz olmakla beraber non fonksiyone hipofiz adenomu olarak değerlendirilir. Ancak FSH/LH salgıladığı görülmüştür. Varlığında tedavisi cerrahidir, amaç kitlenin bası etkilerinin ortadan kaldırılması, normal hipofiz hormon düzeyleri ve etkilenmişse seksüel fonksiyonların geri kazanılmasıdır.(39)

3.5.6. NON FONKSİYONE ADENOMLARDA TEDAVİ

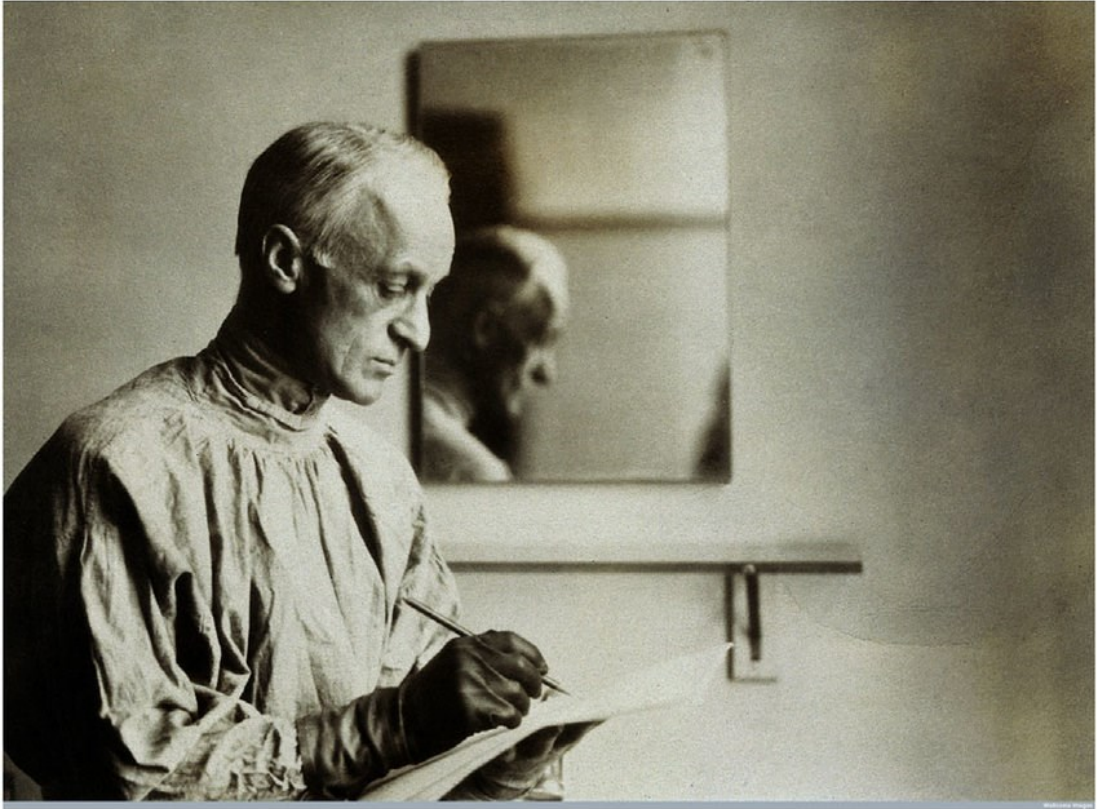
Non fonksiyone adenomlar başvuru anında genellikle makro ve dev boyutta olmaktadır. Suprasellar ve para sellar olarak uzanım göstermeleri, kavernoöz sinüs invazyonu yapmaları, sella tabanında defekte sebep olarak sfenoid sinüs içine uzanımları nadir değildir. Non fonksiyone hipofiz adenomlarında cerrahi tedavi ilk seçenektir. Amaç bası bulgularının gerilemesi ve bozulmuşsa; hipofiz bezinin normal fonksiyonlarının geri kazanımıdır.(40)

4. HİPOFİZ ADENOMLARINDA CERRAHİ TEDAVİ

4.1. TARİHÇE

Hipofiz bezi ilk kez Galen tarafından tanımlanmaya çalışılmış, tıp tarihi boyunca her yüzyılda bu bez ile ilgili bilgiler artarak toplanmaya devam

etmiştir. Normal yapısı anlaşıldıkça patolojik durumlar da aydınlatılmaya başlanmış ve tedavi algoritmaları şekillenmeye başlamıştır. 19. yüzyılın sonunda, 1897'de Giordano kadavra üzerinde transsfenoidal yolla hipofiz bezine yaklaşımı tanımlamış, 1909'da Kocher transnazal transseptal yolla ilk hipofiz operasyonunu uygulamıştır.(41) Daha öncesinde kranial yaklaşımlarla hipofiz bezi operasyonları uygulayan Harvey Cushing, ilk kez 1909 yılında transsfenoidal cerrahiye uygulamış ve 1910-1925 yılları arasında 231 hastayı günümüzde bile düşük sayılabilecek mortalite ve morbidite oranlarıyla opere etmiştir.(42)(Görsel 11) 1967 yılında Hardy, transsfenoidal hipofiz cerrahisinde mikroskop kullanımını tanımlamış ve tasarladığı cerrahi enstrümanlarla transsfenoidal mikroskopik hipofiz cerrahisinin gelişmesine büyük katkılar sağlamıştır.(43)



Görsel 11: Harvey Cushing(44)

4.2. KRANİAL CERRAHİ

Hipofiz adenomları fonksiyonel kitleler olduğunda, hormonların uç organ etkileri nedeni ile kranial bölgede çok fazla genişlemeden tanı alabilmektedir,

cerrahi tedavi uygulanacak hastalarda kranial cerrahiye göre daha düşük komplikasyon oranlarıyla transsfenoidal cerrahilerdir. Ancak transsfenoidal cerrahi ile çıkarılamayan, parasellar ve suprasellar olarak uzanımı olan adenom vakalarında, tümörün yerleşimine göre pterional, subfrontal, subtemporal, interhemisferik.. yaklaşımların uygulanması gerekebilmektedir.(45)

4.3. TRANSSFENOİDAL CERRAHİ

Günümüzde hipofiz cerrahisi için çoğunlukla transsfenoidal cerrahi kullanılmaktadır. Günümüzde bu yaklaşım için sublabial ya da transnazal girişimler daha çok tercih edilmektedir. Transsfenoidal cerrahide temel olarak mikroskopik ve endoskopik yollar tercih edilmektedir, her iki methodun da birbirine üstün olduğu noktalar bulunmaktadır, literatürde bu konu ile ilgili olarak çok sayıda araştırma mevcuttur. Temel olarak sayılabilecek farklar, endoskopik yöntemde daha geniş görüş açısı, radikal rezeksiyon yapma imkanı ve nörovasküler yaralanma ihtimalinin azaltılmasına karşın, mikroskopik yöntemde daha küçük bir sella taban penceresinden çalışılması, tek cerrahın yeterli olması, 3 boyutlu görüntünün olması, endoskopiye göre öğrenme eğrisinin daha kısa olmasıdır. Yapılmış ve yapılacak çalışmalarla avantaj ve dezavantajlar her iki yöntem için de her geçen gün açığa kavuşturulmaktadır.(46)

4.4. KOMBİNE CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

Çok nadir de görülse, masif invazyon yapmış hipofiz adenomları için kranial yöntemlerle transsfenoidal yöntemlerin kombine edilmesi gerekebilir. Transmaksillar, transoral.. gibi ekstrem cerrahi yaklaşımların gerektiği vakalar da çok nadir olsa da mevcuttur.(45)

4.5. KOMPLİKASYONLAR

Transsfenoidal hipofiz cerrahisinde, transkranial cerrahi komplikasyonlarına ek olarak hipofiz bezi ile ilgili komplikasyonlar görülmektedir. Diabetes

insipitus ve ön hipofiz yetmezliği başlıca endokrin komplikasyonlardır. Bunun yanında rinore, enfeksiyon, vasküler yapı yaralanması ve postop hematoma başlıca transsfenoidal hipofiz cerrahisi komplikasyonlarındandır.(47)



III- GEREÇ VE YÖNTEM

1. HASTA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Tek cerrah(Prof. Dr. Yusuf Kurtuluş DURANSOY) tarafından yapılan transsfenoidal mikroskopik hipofiz cerrahisinin sonuçlarını değerlendirmeyi hedeflediğimiz bu çalışma için hastanemizde 2010 yılı Ocak ayı ile 2021 yılı Mayıs ayı arasında yapılan transsfenoidal ameliyatlara tarandı. Yapılan ameliyatlardan endoskopik olanlar ve sorumlu hekimi Prof. Dr. Yusuf Kurtuluş DURANSOY olmayanlar çıkarıldı. Hastaların patoloji sonuçları incelenerek patolojisi hipofiz adenomu dışında olan hastalar(menengioma, Rathke kleft kisti, kraniyofarenjioma...vb) çalışmaya dahil edilmedi. Hasta epikrizleri değerlendirilerek hipofiz adenomuna yönelik ilk cerrahisini Ocak 2010-Mayıs 2021 tarihleri dışında olanlar ve ilk defa dış merkezde opere olan hastalar da hariç tutularak, belirtilen tarih aralığında ilk kez transsfenoidal mikroskopik cerrahi uygulanan ancak rezidü nedeni ile tekrar transsfenoidal olarak değil kranial olarak opere edilen hastalar da dışlanarak en az postop 6 ay takibi yapılan 111 hasta değerlendirmeye alındı.

2. TRANSNASAL TRANSSFENOİDAL MİKROSKOPİK CERRAHİ

Ameliyat kararı verilen hastalarda, sella spot grafisi, paranasal sinüs BT'görüntülemesi ve hipofiz MR görüntülemesine ek olarak, hastanemiz görüntüleme sistemi kullanılarak, hastaların aksial, coronal ve sagittal plan BT görüntülemeleri rekonstrükte edilerek, operasyonda izlenecek rota olası varyasyonlar ve anatomik landmarklar açısından değerlendirildi. Operasyon odasına alınan hastalar gerekli hazırlıklar sonrası entübe edildikten sonra, her iki burun deliğine, 9cc serum fizyolojik ile 10cc'ye tamamlanan Adrenalin

1mg/1ml'lik solüsyonla ıslatılmış pediler yerleştirildi. Operasyon sırasında olası kan ve irrigasyon ürünlerinin nazoranksten orofarenkse geçişini önlemek adına hastaların ağız boşluklarına tampon yerleştirildi. Hastalara pozisyon verilirken çivili başlık kullanılmadı. Hastalar yarı oturur pozisyonda, baş hafif fleksiyonda ve sola deviye şekilde(sol kulak ile sol omzu dinler şekilde) tespit edildi.(Görsel 12, görsel 13)



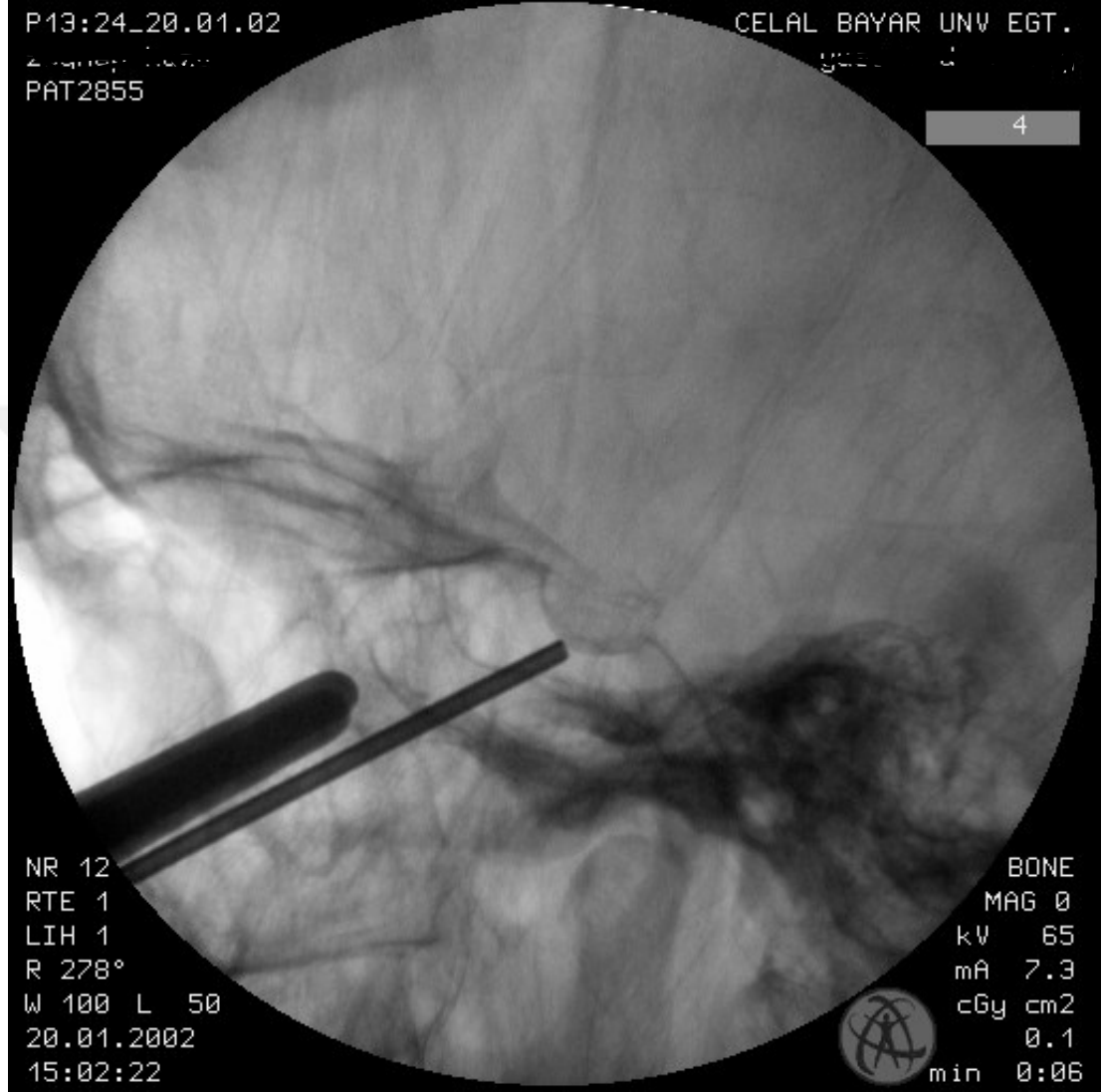
Görsel 12: Transsfenoidal mikroskopik cerrahide hasta pozisyonu



Görsel 13: Transsfenoidal mikroskopik cerrahide hasta pozisyonu

Hastaların pozisyonunda, perop oryantasyona katkı sağlaması amacıyla, hastaların kranial orta hatları, cerrahi sırasında görülecek olan duvara tam dik olacak şekilde operasyon masası sabitlendi. Pozisyon verilmesi sonrası sahaya C-kollu floroskopi cihazı yerleştirildi, tam lateral grafi alınan pozisyonda sabitlendi. Sterilizasyon amaçlı gerekli temizliklerden sonra hastalar ve floroskopi cihazı; sadece burun ve olası BOS kaçağında kullanılmak üzere yağ doku alınabilecek batın bölgesi dışında tamamen steril olarak örtüldü. Leyla ekartör sahaya yerleştirilerek sonrasında operasyon mikroskobu ile operasyona başlandı. Genellikle sağ nostrilden girilse de, karar hastanın septum yapısı, sfenoid sinüs septasyonu, tümörün yerleşimi göz önüne alınarak karar verildi. Ayarlı nasal spekulum ile derinleştirilerek, gereğinde floroskopik kontrol eşliğinde superior concha ve medialde sfenoid kemik ile birleşim yerinde sfenoid sinüs ostiumu bulundu. Tümörün boyutu, yerleşimi, sfenoid sinüs septasyonu gibi faktörler değerlendirilerek transostium veya transseptal cerrahi uygulanacağına karar verilen hastalarda, transostium kararı verilenlerde nasal septum alınmaksızın sadece sfenoid sinüs ostiumu genişletilerek sinüs içerisine girildi. Transseptal cerrahi uygulanan hastalarda sfenoid sinüs tabanında septum alınarak, gerekli vakalarda karşı sinüs ostiumuna kadar sinüs tabanı alındı. Sinüs

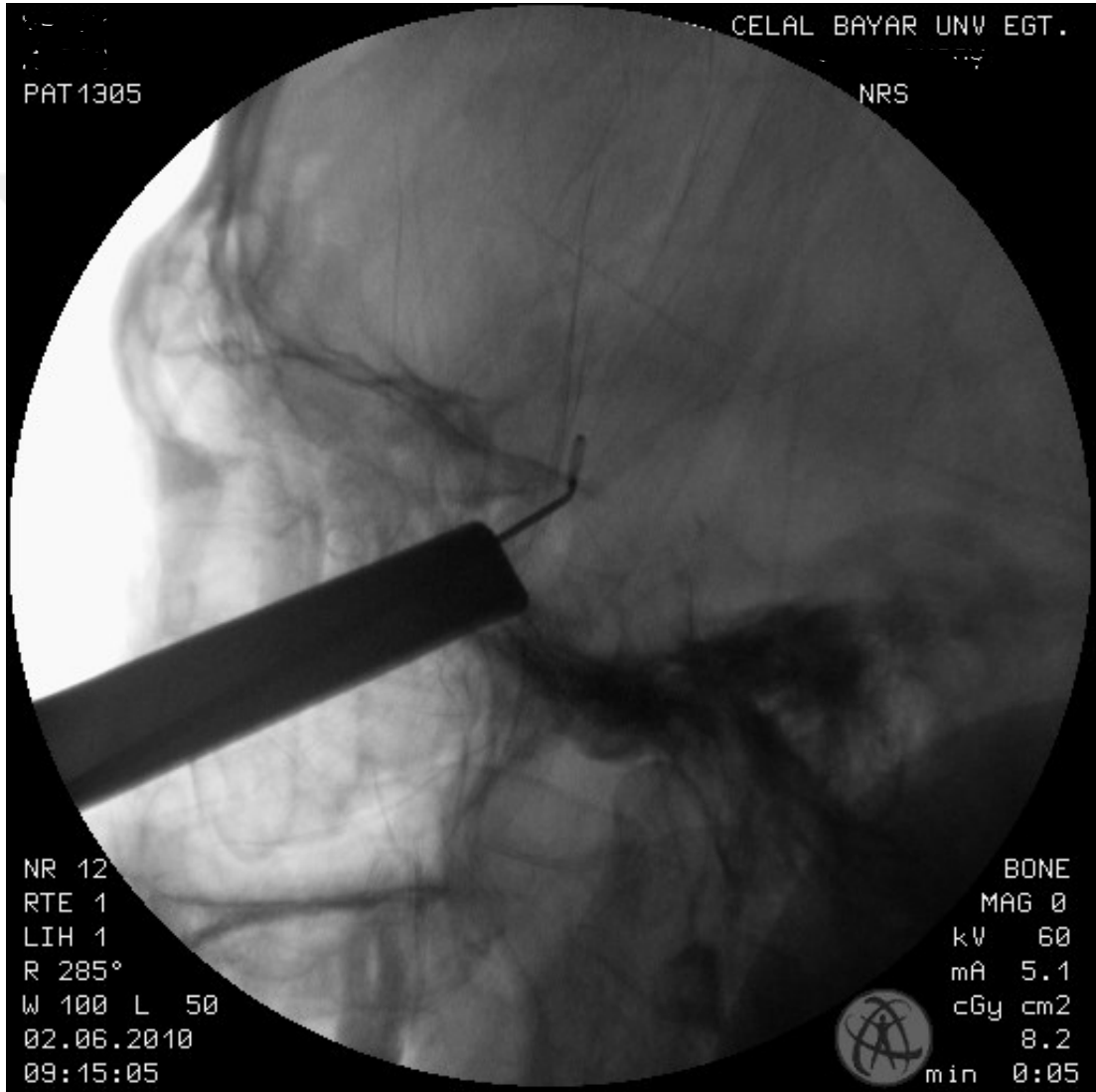
mukozası daha sonra serilmek üzere uygun bir şekilde sıyrılarak, optik ve karotid oluklar görülmeye çalışıldı. Floroskopi kontrolü sonrası(Görsel 14) sella tabanında kemik küretler yardımıyla pencere açıldı.



Görsel 14: Perop floroskopi görüntüsü

İlk aşamada, gereğinde daha sonra büyütmek üzere, yaklaşık olarak 5x5mmlik bir kemik pencere açıldı. Sella taban durası görüldü. Olası vasküler yaralanmaları önlemek adına, durada insiyon yapılmadan önce, spinal iğne mandreni ile ponksiyon yapılarak dura altında vasküler yapı olmadığı teyit edildi. Daha sonra 11 N bistüri ile sella taban durasında + şeklinde insizyon yapılarak sella içine girildi. Vakaların büyük çoğunluğunda ponksiyon ve insizyon sırasında tümöral dokunun spontan drene olduğu görüldü. En

küçüğünden başlamak üzere, hipofiz küretleri ile tümöral doku boşaltıldı. Transsfenoidal mikroskopik cerrahide kör noktalarda kalması ve olası nörovasküler yaralanma riskine karşılık lateraller çok daha titizlikle kürete edildi. Özellikle makro ve dev adenomlarda olmak üzere, oryantasyon sağlanması ve cerrahi olarak yerin belirlenmesi amacıyla gereğinde floroskopik kontroller yapıldı.(Görsel 15)



Görsel 15: Perop floroskopi görüntüsü

Total eksiyon sonrası veya daha fazla tümör dokusu çıkarmanın riskli olduğu öngörüldüğünde, ya da debulking cerrahilerde yeterli dekompresyon sonrası

operasyonun sonlandırma aşamasına geçildiğinde öncelikler BOS sızıntısı varlığı kontrol edildi. BOS sızıntısı görülen veya BOS kaçağından şüphelenilen hastalarda, batında umblikus sağ lateralinde yapılan transvers insizyonla cilt altı yağ doku alındı. Lojdaki venöz kanamalar hemostatik ajanlarla kontrol altına alındıktan sonra, BOS kaçağı varsa, batından alınan yağdoku, emilebilir hemostatik jelatin sünger, varsa uygun büyüklükte kemik doku ve doku yapıştırıcı ile sella tabanı onarıldı. BOS kaçağı olmadığı durumlarda emilebilir hemostatik jelatin sünger ve varsa uygun büyüklükte kemik doku ile sella tabanı onarıldı. Mümkün olduğu durumlarda sfenoid sinüs iç mukozası tekrar serildi. Her iki burun deliğine eldiven parmağı tampon konularak operasyon sonlandırıldı. Hastadan alınan örnekler patoloji laboratuvarına gönderildi.

Postop dönemde hastalar 24 saat boyunca monitörize takip edildi, AÇT yapıldı. Postop 1 saat içinde ve postop 1.gün sabah aç karna tüm hipofiz hormonları ve kortizol tetkik edildi. Erken dönem değerlendirme amacıyla postop 48 saat içinde hipofiz MR görüntülemeleri yapıldı. Postop 1. gün mobilize edilen hastaların burun tamponları kanama, sızıntı, postnazal akıntı olmadığı takdirde postop 3. günde çekildi.

3. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

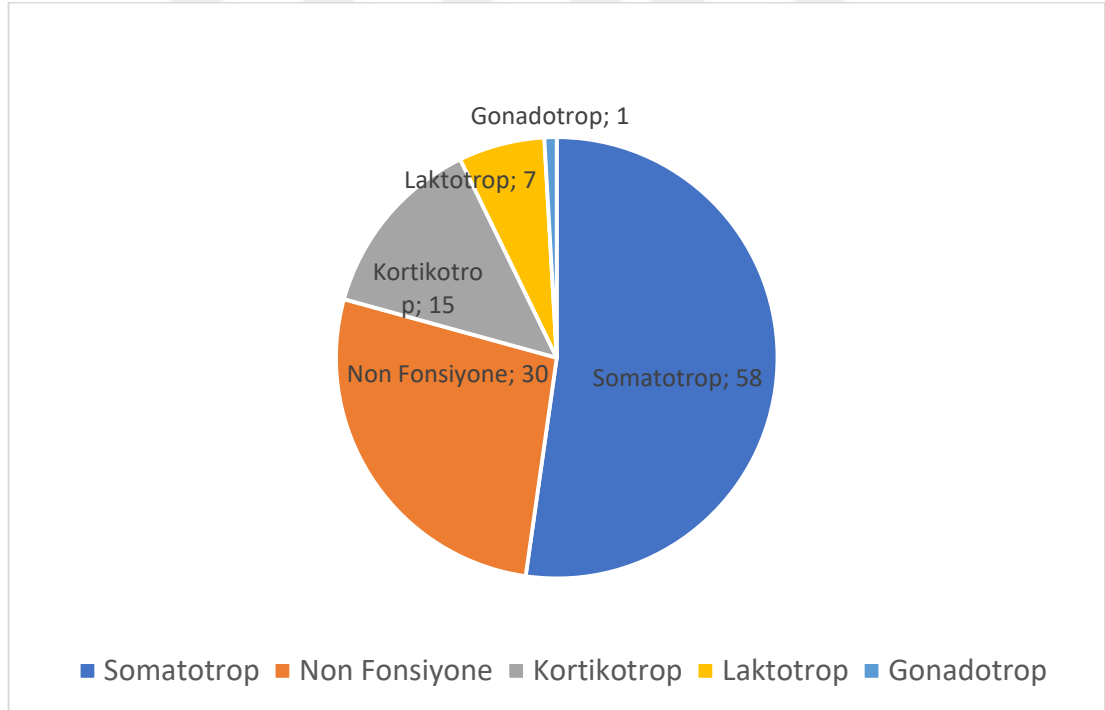
Hastaların değerlendirilmesinde, öncelikle preop tetkikleri değerlendirilerek adenom fonksiyel hormonu, radyolojik olarak boyutu, kavernoöz sinüs invazyonu değerlendirildi. Postop takip tetkik ve görüntülemeleri değerlendirildi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin "Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020" adlı kılavuzunda ve literatürde belirtilen kriterler kullanılarak kür/remisyon oranları belirlenmeye çalışıldı. Prolaktinoma için prolaktin seviyelerinin normale inmesi(erkeklerde 20ng/ml, kadınlarda 25ng/ml), cushing hastalığında postop ilk hafta sabah serum kortizolünün 5 µ/dl altında olması, akromegali için postop 3. Ayda GH değerinin 1 µ/l'den az olması kriterleri kullanıldı. Nonfonksiyone adenomlarda total tümör eksizyonu ve normal hipofiz hormon değerleri, gonadotropinomalarda ise normal hipofiz hormon seviyerli başarılı cerrahi

olarak yorumlandı.(25)(29)(32) Veriler SPSS 28.0 programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiksel yöntem olarak sayı, yüzde kullanıldı.



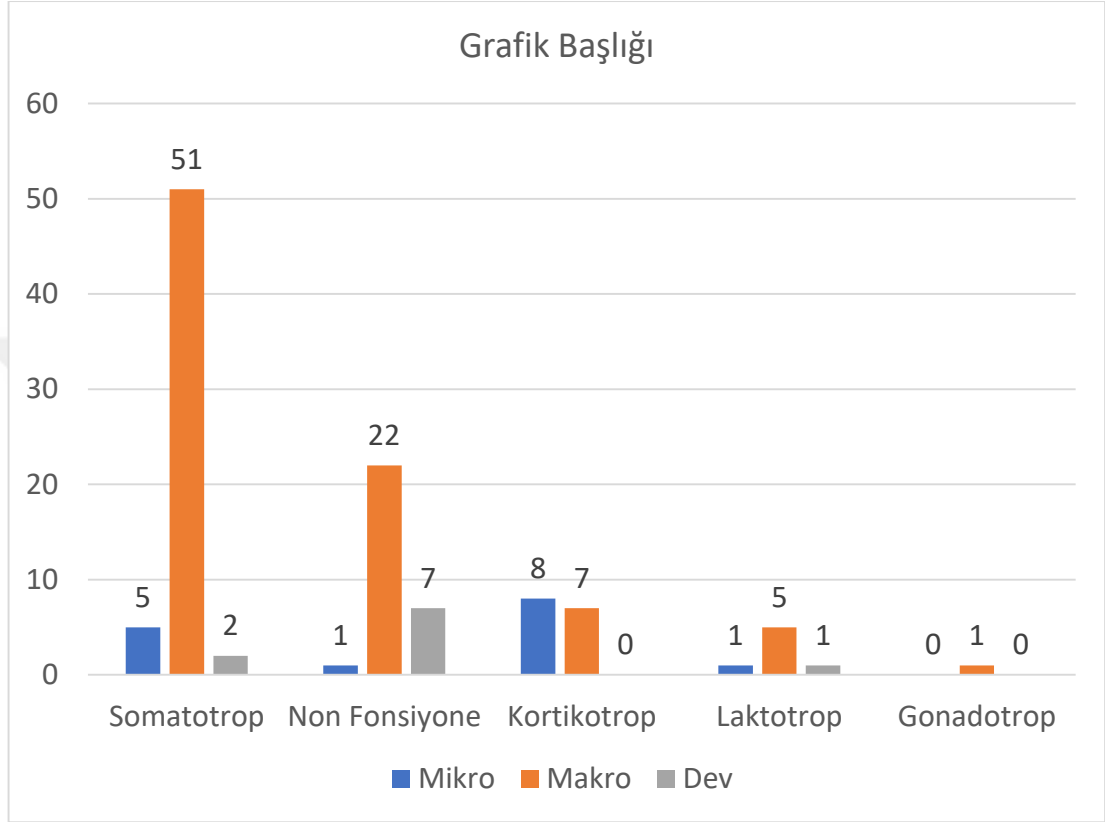
IV- BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 111 hastanın 51 tanesinin erkek(%46), 60 tanesinin kadın(%54) olduğu görüldü. Hastaların yaşlarının ortalamasının $44,6 \pm 12,16$ olduğu, hastaların 18-77 yaş aralığında olduğu izlendi. Çalışmaya dahil edilen 111 hastanın adenom aktifliklerine bakıldığında 58 tanesinin GH(%52.2), 15 tanesinin ACTH(%13,5), 7 tanesinin PRL(%6,4), 1 tanesinin FSH/LH(%0,9) salgıladığı görüldü. 30 hastanın adenomu Non Fonksiyone(%27) olarak izlendi.(Tablo 3)



Tablo 3: Çalışmaya dahil edilen hastaların hormon fonksiyonlarına göre dağılımı

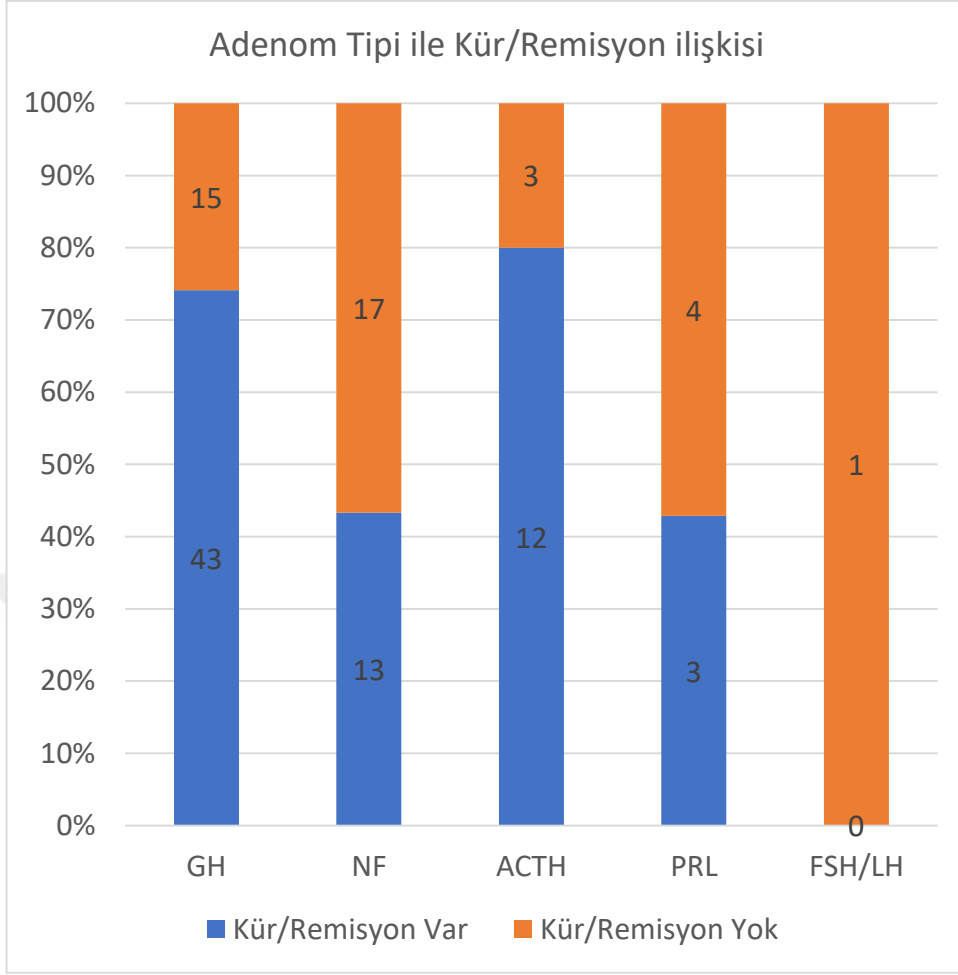
Adenomların ameliyat öncesi boyutlarına bakıldığında 15 hastada(%13,5) mikroadenom(<10mm), 86 hastada(77,5) makroadenom(>10mm, <4cm), 10 hastada(%9) dev adenom(>4cm) tespit edildi(Tablo 4)



Tablo 4: Adenom fonksiyonu ve boyuta göre sınıflandırma

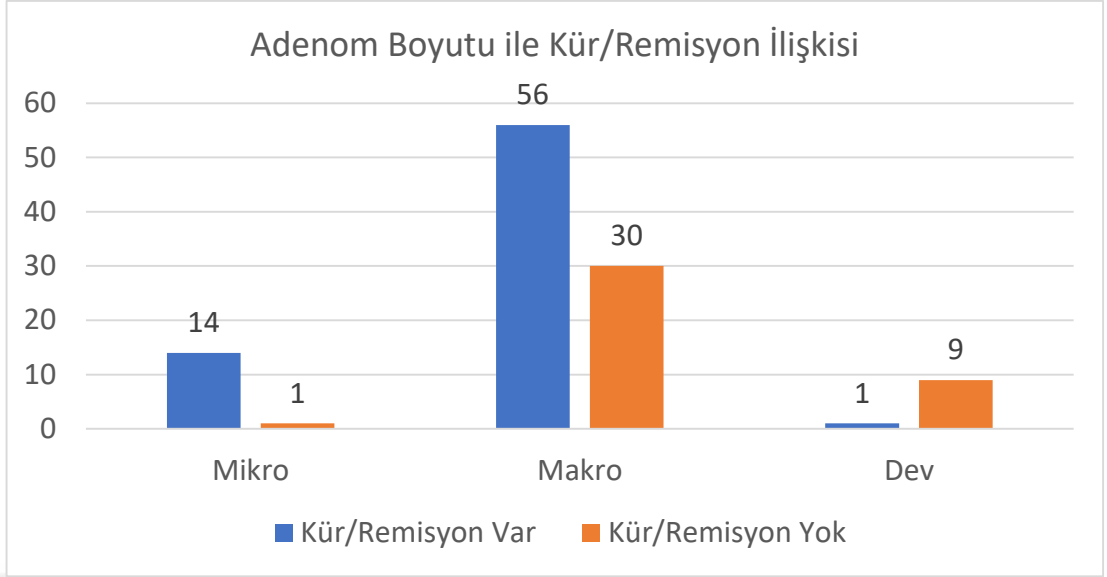
Tüm hastalarda kür/remisyon oranlarına bakıldığında 71 hastada(%63,9) kür/remisyon olduğu, 40 hastada(%36,1) kür/remisyon olmadığı izlendi.

Adenom tipine göre değerlendirildiğinde 15 kortikotrop adenomlu hastanın 12'sinde(%80), 58 somatotrop adenomlu hastanın 43'ünde(%74,1), 7 laktotrop adenomlu hastanın 3'ünde(%42,8), 30 Non Fonsiyone adenomlu hastanın 13'ünde(%43,3) kür/remisyon görüldü. Gonadotrop adenomlu 1 hastada ise kür/remisyon izlenemedi.(Tablo 5)



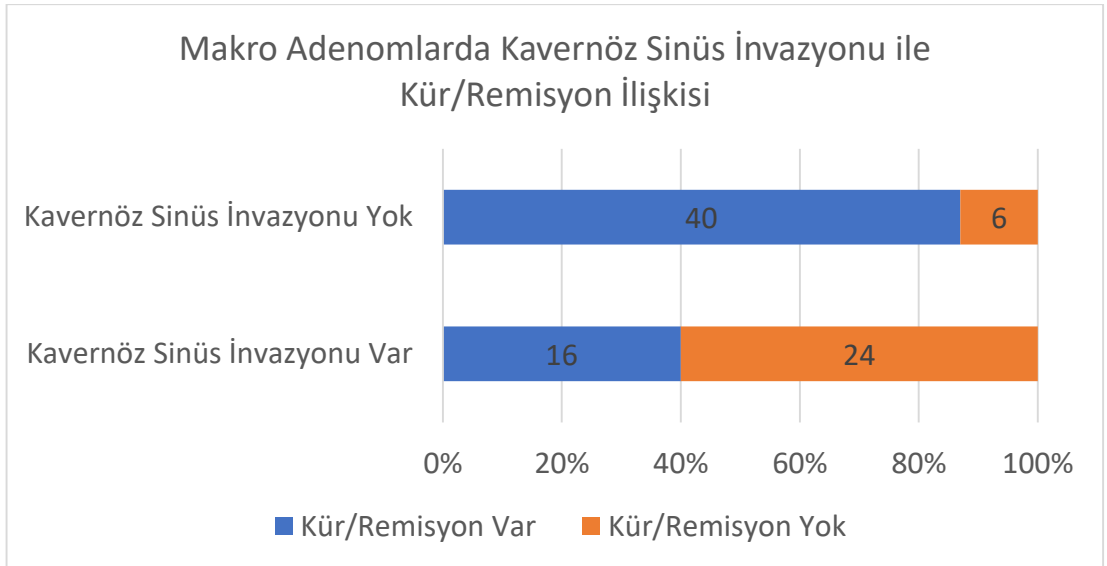
Tablo 5: Adenom tipi ve postop kür/remisyon ilişkisi

Tümör boyutlarına göre kür/remisyon oranlarına bakıldığında mikroadenomlu 15 hastanın 14'ünde(%93,3), makroadenomlu 86 hastanın 56'sında(%65,1) ve dev adenomlu 10 hastanın 1'inde(%10) kür/remisyon kriterlerinin karşılandığı görüldü.(Tablo 6)



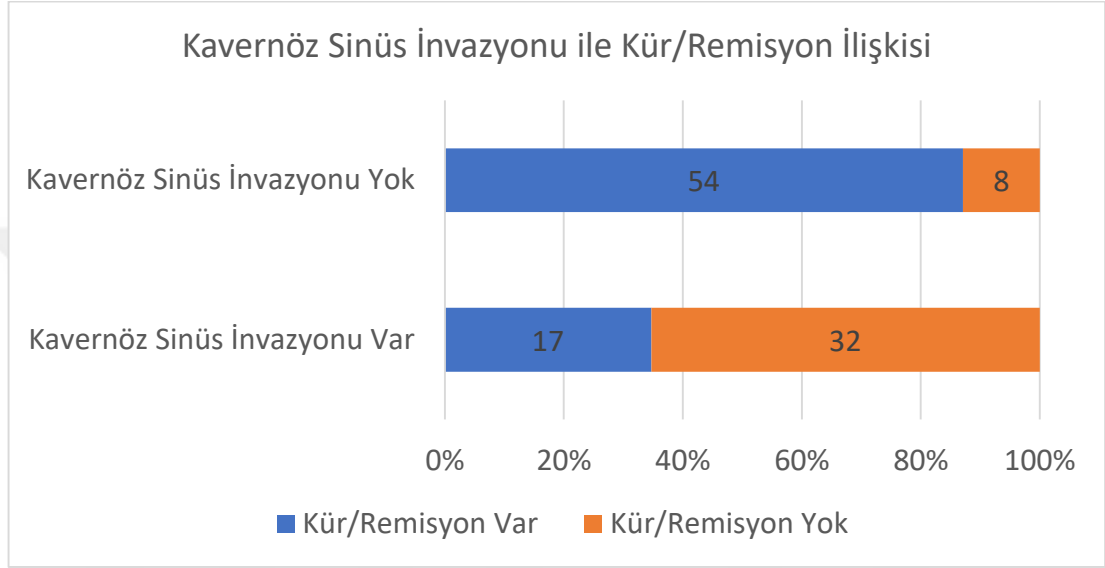
Tablo 6: Adenom boyutu ve kür/remisyon ilişkisi

Makroadenomlu hastalar kendi içinde incelendiğinde, kavernöz sinüs invazyonu olan 40 hastanın 16'sında(%40), kavernöz sinüs invazyonu olmayan 46 hastanın 40'ında(%86,9) kür/remisyon kriterlerine belirlendi. (Tablo 7)



Tablo 7: Makroadenomlarda kavernöz sinüs invazyonu ile kür/remisyon sayılarının oranı

Çalışmaya dahil edilen 111 hastanın 46 tanesinde(%41,4) kavernöz sinüs invazyonun olduğu izlendi. 62 hastada(%58,6) ise kavernöz sinüslerde invazyon görülmedi. Kavernöz sinüs invazyonu olan 46 hastanın 17'sinde(%36,9) kür/remisyon kriterleri karşılanabilirken; kavernöz sinüs invazyonu olmayan 62 hastada bu sayı 54(%87) olarak izlendi. (Tablo 8)



Tablo 8: Tüm hastalarda kavernö sinüs invazyonu ile kür/remisyon arasındaki ilişki

Değerlendirmeye alınan hastalarda, rezidü sebebi ile 5 hastanın(%2,7) 2. kez, 1 hastanın(%0,9) 3. kez transsfenoidal mikroskobik cerrahiye alındığı görüldü. 14 hastada(%12,6) geçici diabetes insipitus izlendi, kalıcı diabetes insipitus gelişen hasta saptanamadı. 8 hastada(%7,2) postop rinore görüldü, 4 hastada konversif tedavi ile gerilerken, 4 hastanın(%3,6) BOS kaçağına yönelik tekrar opere olduğu ve rinorelerinin devam etmediği izlendi. 2 hasta (%1,8) loj hematoma nedeni ile tekrar opere edildi. 1 hastanın(%0,9) hematom nedeni ile ex olduğu tespit edildi. Hipofizer yetmezlik gelişen hasta saptanamadı.

V- TARTIŞMA

Hipofiz adenomları, glial tümörler ve menengiomlardan sonra en sık 3. kranial kitlelerdir.(1) Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmekle birlikte, 30 ve 40lı yaşlarda fonksiyone adenomlar, daha ileri yaşlarda, 6-7. dekatta non fonksiyone adenomlar pik yapmaktadır. Fonksiyonle hormon sekresyonu sıklığı açısından bakıldığında %35-40 prolaktinoma, %20-25 non fonksiyone adenom, %10-15 akromegali, %10-15 cushing hastalığı ve %1'den az TSHoma ve gonadotropinoma görülmektedir. Gonadotropinomaların büyük bir kısmının hormon salgılamadığından non fonksiyone gruba dahil edildiğini unutmamak gerekir. Görülme sıklığı bu şekilde olmasına rağmen, cerrahi serilerde prolaktinoma 1. sıklıkta görülmemektedir, bunun muhtemel sebebi de prolaktinoma tedavisinin primer olarak medikal tedavi olması ve bu tedavi ile kür/remisyon oranlarının çok yüksek olmasıdır.(48)

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %52,2'sinin akromegali, %13,5'inin cushing hastalığı, %6,4'ünün prolaktinoma tanısı olduğu görüldü. 1 hastada(%0,9) gonadotropinoma saptanırken, 30 hastanın ise(%27) non fonksiyone adenomdan opere edildiği izlendi.Hasta dağılımında prolaktinoma hastalarının az olduğu izlendi, bu oranın tedavi ile prolaktinoma kontrolüne bağlanabileceğini düşünmekteyiz.

Tüm hastalarda kür oranına bakıldığında, %63,9 oranında kür/remisyon kriterleri karşılandığı görüldü. Fonksiyonel hormon sekresyonlarına göre bakıldığında akromegali tanılı hastalarda %74,1, Cushing hastalığı tanılı hastalarda %80, prolaktinomalı hastalarda %42,8 ve nonfonksiyone adenomlu hastalarda %43,3 kür/remisyon sağlandığı görüldü.

Akromegali hastalığının asıl tedavisi cerrahi tedavidir. Cerrahi tedavi ile literatürde %50-85 oranında kür/remisyon tanımlanmıştır. İlgili çalışmalarda

adenom boyutu büyüdükçe kür/remisyon oranlarının azaldığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda da %74,1 oranında kür/remisyon görülmüş olup, literatür ile uyumludur.(49)

Cushing hastalığına uygulanan cerrahi tedavilerde %45-76 oranında kür/remisyon görüldüğü bildirilmiştir. Diğer adenomlarda olduğu gibi, cushing hastalığında da tümör boyutu büyüdükçe kür/remisyon oranları azalmaktadır. Bizim çalışmamızda 15 cushing hastalığı tanılı hastada %80 kür/remisyon görülmüş olup, literatür verilerinden bir miktar daha iyi sayılabilir.(50)

Prolaktinomaların asıl tedavisi medikal tedavi iken, gerekli durumlarda cerrahi girişim uygulanmaktadır. Cerrahi sonucunda %25-63 oranında kür/remisyon izlendiği bildirilmiştir.(51) Bizim çalışmamızda %42,8 oranında kür/remisyon sağlanmış olduğu görülmektedir, ancak hasta sayısının az olmasının elde edilen sonuç üzerinde negatif veya pozitif etkileri olabilir.

Transsfenoidal cerrahide sonucu etkiler en önemli faktörlerden birisi tümör boyutudur. Sella turcica, anatomisi gereği küçük ve önemli nörovasküler komşulukları bulunan bir yapıdır. Bu bölgeyi dolduran ve dışına taşan tümörlerde de cerrahi bu oranda zorlaşmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen mikroadenomlu hastalarda %93,3, makroadenomlu hastalarda %65,1, dev adenomlu hastalarda ise %10 kür/remisyon sağlanabilmiştir. Bunun sebebi olarak suprasellar ve parasellar bölgelere uzanan tümör kompartmanlarının mikroskop görüş sahasının dışında kalması ve cerrahi sırasında bu bölgelerdeki nöral ve vasküler yapıların korunmasının istenmesidir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda kavernöz sinüs invazyonu olan hastaların %36,9'unda kür/remisyon sağlanabilirken, kavernöz sinüs invazyonu olmayan hastalarda kür/remisyon oranı %87 olarak izlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar boyutlarına göre gruplandığında en büyük grup olan makroadenoma bakıldığında(n=86) kavernöz sinüs invazyonu olmayanlarda %86,9, kavernöz sinüs invazyonu olan hastalarda ise %40 kür/remisyon kriterleri karşılanabilmiştir.

Adenom boyutu ve kavernöz sinüs invazyonları ile kür/remisyon karşılaştırmalarında anlamlı fark görülmüştür. Bunun sebebi olarak, mikroskopik cerrahide parasella ve suprasellar alanlara tam olarak hakim

olunamadığından, olası nöral ve vasküler yaralanmalardan kaçınmak için lateral ve yüksek seviyelerde rezeksiyonda çok daha seçici olmak görülebilir. Cerrahi girişim sonucunda çalışmaya alınan hastalarda %12,6 oranında geçici diabetes insipitus görülmüş, kalıcı diabetes insipitus görülmemiştir. %7,2 oranında rinore saptanan hastalar konservatif ve tekrar operasyon ile tedavi edilmiştir. Postop kanama ve lojda hematoma %1,8 oranında görülmüş, mortalite %0,9 olarak belirlenmiştir. Postop lokal veya santral sinir sistemi enfeksiyonu ile hipofizer yetmezlik izlenmemiştir. Burada hipofiz bezi ve stalkın mikroskop ile 3 boyutlu olarak görülmesinin faydası olduğu kanısındayız. Literatürde rinore %1,4-16,9, enfeksiyon %0-9,8, kanama %0-4,8, diabetes insipitus %4-36,1, hipofizer yetmezlik %0,2-21,4 oranlarında bildirilmiştir. Mortalite %0-2 aralığında izlenmiştir.(52)(53)(54) Literatür verileri ile karşılaştırıldığında komplikasyon oranlarımızın alt sınırla yakın olduğu izlenmiştir. Rinore oranının azlığı, sella tabanında 5-10mm genişliğinde bir pencere açılarak yapılan cerrahi sonrası onarımın ve iyileşmenin daha iyi olmasıyla alakalı olabilir.

VI- SONUÇ

Hipofiz adenomları, nadir olmayan bir şekilde karşımıza çıkmaktadır. Multidisipliner bir yaklaşım gerektiren hipofiz adenomu tedavisinde günümüzde cerrahi girişim halen etkisini sürdürmektedir. Kranial girişimlere kıyasla daha az oranda komplikasyon görülmesi ve etkili bir tedavi sağlamasıyla transsfenoidal cerrahiler ön plandadır. Mikroskopik ve endoskopik olarak temel 2 teknik uygulanabilmektedir. Her iki tekniğin birbirine karşı üstünlüğü bulunmaktadır. Endoskopik cerrahide parasellar ve suprasellar alanlara, bu alanlardaki tümöral dokulara ve nörovasküler yapılara çok daha iyi hakim olunabilmektedir. Öte yandan mikroskopik cerrahide tek cerrahın yeterli olması, daha kısa öğrenme eğrisinin bulunması, uygun vakalarda sadece sfenoid sinüs ostiumu genişletilerek ve sella tabanında küçük bir pencere açılarak yapılabilmesi ve bu bağlı olarak, bizim düşüncemiz, rinore ve nasal komplikasyonların azlığı ve operasyon lojunda 3 boyutlu görüntü avantajı olarak yorumlanabilir.

Çalışmamızda, sadece mikroskopik olarak transsfenoidal yolla hipofiz cerrahisi yapılan hastaları değerlendirmeye çalıştık. Elde edilen verilerle birlikte, parasellar yayılımı olmayan(özellikle kaverno sinüs invazyonu olmayan) mikro ve makroadenomlarda düşük komplikasyon oranları ile transsfenoidal mikroskopik cerrahi güncelliğini korumaktadır. Daha geniş hasta serileri ile yapılacak ve farklı cerrahi girişimlerin karşılaştırıldığı çalışmalar faydalı olacaktır.

VII- ÖZET

Amaç

Hipofiz adenomlarının tedavisinde cerrahi önemli bir yer teşkil etmektedir. Transsfenoidal mikroskopik cerrahi, etkin bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda tek cerrah tarafından opere edilmiş olan hipofiz adenomu hastalarının postop tetkik sonuçları ile kür/remisyon oranlarını değerlendirmeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza tek cerrah tarafından, transsfenoidal mikroskopik yolla opere edilmiş 111 hasta dahil edildi. Hastaların hormon aktiflikleri sınıflandırıldı ve adenom boyutları preop olarak değerlendirildi. Postop dönemde yapılan tetkiklerine ulaşarak kür/remisyon kriterlerini karşılayıp karşılamadıkları belirlenmeye çalışıldı.

Bulgular

Yapılan değerlendirmelerde, 111 hastanın toplamında %63,9 kür/remisyon kriterleri karşılandığı görüldü. Akromegali hastalarında %74,1, cushing hastalarında %80, prolaktinomali hastalarda %42,8 ve non fonksiyone adenomu olan hastalarda %43,3 olarak belirlendi. Mikroadenomlarda %93,3, makroadenomlarda %65,1 ve dev adenomlarda %10 olarak kür/remisyon kriterlerinin karşılandığı izlendi. Kavernöz sinüs invazyonu olan tüm boyut ve tiplerdeki adenom hastalarında %36,9 oranında kür/remisyon kriterleri görülürken, bu oranın kavernöz sinüs invazyonu olmayan tüm boyut ve tiplerdeki adenom hastalarında %87'e çıktığı görüldü. %12,6 geçici diabetes

insipitus, %7,2 rinore, %1,8 kanama komplikasyonları görüldü. Kalıcı diabetes insipitus, enfeksiyon, hipofizer yetmezlik saptanamadı. Mortalite %0,9 olarak belirlendi.

Sonuç

Hipofiz adenomların cerrahi tedavisinde, transsfenoidal mikroskopik cerrahi bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır. Dezavantajları olduğu gibi, avantajları ile, özellikle parasellar ve suprasellar yayılımı olmayan hipofiz adenomlarının cerrahi tedavisinde başarılı sonuçları ve düşük komplikasyon oranlarıyla etkin bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Hipofiz adenomu, transsfenoidal mikroskopik cerrahi

VIII- ABSTRACT

Aim

Surgery has an important place in the treatment of pituitary adenomas. Transsphenoidal microscopic surgery emerges as an effective option. In our study, we aimed to evaluate the postoperative examination results and cure/remission rates of patients with pituitary adenoma who were operated by a single surgeon.

Materials and Methods

Our study included 111 patients who had been operated by a single surgeon with the transsphenoidal microscopic approach. Hormone activities of the patients were classified and adenoma sizes were evaluated as preop. It was tried to determine whether they met the cure/remission criteria by reaching the examinations performed in the postoperative period.

Results

In the evaluations, it was seen that 63.9% of the 111 patients met the cure/remission criteria. It was determined as 74.1% in patients with acromegaly, 80% in Cushing's patients, 42.8% in patients with prolactinoma and 43.3% in patients with non-functioning adenoma. It was observed that the criteria for cure/remission were met in 93.3% in microadenomas, 65.1% in macroadenomas and 10% in giant adenomas. While 36.9% of patients with adenoma of all sizes and types with cavernous sinus invasion had cure/remission criteria, this rate increased to 87% in patients with adenoma

of all sizes and types without cavernous sinus invasion. 12.6% transient diabetes insipidus, 7.2% rhinorrhea, 1.8% bleeding complications were seen. Persistent diabetes insipidus, infection, pituitary insufficiency could not be detected. Mortality was determined as 0.9%.

Conclusion

Transsphenoidal microscopic surgery emerges as an alternative in the surgical treatment of pituitary adenomas. It is an effective method with successful results and low complication rates, especially in the surgical treatment of pituitary adenomas without parasellar and suprasellar extension, with its advantages as well as its disadvantages

Key words: Pituitary adenoma, Transsphenoidal microscopic surgery

IX- KAYNAKÇA

1. Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020 Sep;49(3):347-355. doi: 10.1016/j.ecl.2020.04.002. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32741475.
2. Maldaner N, Serra C, Tschopp O, Schmid C, Bozinov O, Regli L. Modernes Management von Hypophysenadenomen – gegenwärtiger Stand in Diagnostik, Therapie und Nachsorge [Modern Management of Pituitary Adenomas - Current State of Diagnosis, Treatment and Follow-Up]. *Praxis (Bern 1994)*. 2018 Jul;107(15):825-835. German. doi: 10.1024/1661-8157/a003035. PMID: 30043702.
3. Joshi SM, Cudlip S. Transsphenoidal surgery. *Pituitary*. 2008;11(4):353-60. doi: 10.1007/s11102-008-0094-6. PMID: 18369724.
4. Patel RG. Nasal Anatomy and Function. *Facial Plast Surg*. 2017 Feb;33(1):3-8. doi: 10.1055/s-0036-1597950. Epub 2017 Feb 22. PMID: 28226365.
5. Sharma, Amrit & Jain, Shalini & Sen, Kanwar & Gupta, Ankur. (2020). Clinical outcome following septoplasty with or without inferior turbinate reduction. *International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery*. 6. 1651. 10.18203/issn.2454-5929.ijohns20203567.
6. Lane AP. Nasal anatomy and physiology. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2004 Nov;12(4):387-95, v. doi: 10.1016/j.fsc.2004.04.001. PMID: 15337106.
7. Inthavong, Kiao. (2008). Simulation of fluid dynamics and particle transport in a realistic human nasal cavity.
8. Özer CM, Atalar K, Öz II, Toprak S, Barut Ç. Sphenoid Sinus in Relation to Age, Gender, and Cephalometric Indices. *J Craniofac Surg*.

- 2018 Nov;29(8):2319-2326. doi: 10.1097/SCS.00000000000004869. PMID: 30320684.
9. Ziyal İM, Erbaş T: Hipofiz Adenomları. Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2008
 10. Ramakrishnan VR, Suh JD, Lee JY, O'Malley BW Jr, Grady MS, Palmer JN. Sphenoid sinus anatomy and suprasellar extension of pituitary tumors. J Neurosurg. 2013 Sep;119(3):669-74. doi: 10.3171/2013.3.JNS122113. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23621599.
 11. Tekiner, H., Acer, N. & Kelestimur, F. Sella turcica: an anatomical, endocrinological, and historical perspective. *Pituitary* **18**, 575–578 (2015). <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0609-2>
 12. Daniel PM. Anatomy of the hypothalamus and pituitary gland. J Clin Pathol Suppl (Assoc Clin Pathol). 1976;7:1-7. doi: 10.1136/jcp.s1-7.1.1. PMID: 1073162; PMCID: PMC1436118.
 13. Rejane-Heim TC, Silveira-Bertazzo G, Carrau RL, Prevedello DM. Surgical anatomy and nuances of the expanded endonasal transdorsum sellae and posterior clinoidectomy approach to the interpeduncular and prepontine cisterns: a stepwise cadaveric dissection of various pituitary gland transpositions. Acta Neurochir (Wien). 2021 Feb;163(2):407-413. doi: 10.1007/s00701-020-04590-5. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32949281.
 14. Helen V. Danesh-Meyer, Jinny J. Yoon, Mitchell Lawlor, Peter J. Savino, Visual loss and recovery in chiasmal compression, Progress in Retinal and Eye Research, Volume 73, 2019, 100765, ISSN 1350-9462, <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.06.001>.
 15. Prescher, Andreas & Brors, Dominik & Ammon, Klaus. (1997). New Anatomical Description of the Cavernous Sinus Surface and Its Significance in Microsurgery. Skull base surgery. 7. 183-91. 10.1055/s-2008-1058594.
 16. Alatzoglou KS, Gregory LC, Dattani MT. Development of the Pituitary Gland. Compr Physiol. 2020 Mar 12;10(2):389-413. doi: 10.1002/cphy.c150043. PMID: 32163208.

17. Ioachimescu AG. Pituitary Endocrinology in 2020: An Update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020 Sep;49(3):xv-xvi. doi: 10.1016/j.ecl.2020.06.003. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32741489.
18. Bergland RM, Page RB. Pituitary-brain vascular relations: a new paradigm. *Science*. 1979 Apr 6;204(4388):18-24. doi: 10.1126/science.373118. PMID: 373118.
19. Emerson, C. H. (2019, November 20). *pituitary gland*. *Encyclopedia Britannica*. <https://www.britannica.com/science/pituitary-gland>
20. Gasco, Valentina & Cambria, Valeria & Bioletto, Fabio & Ghigo, Ezio & Grottoli, Silvia. (2021). Traumatic Brain Injury as Frequent Cause of Hypopituitarism and Growth Hormone Deficiency: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Frontiers in Endocrinology*. 12. 10.3389/fendo.2021.634415.
21. Hodson DJ, Mollard P. Pituitary endocrine cell networks - 10 years and beyond. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012 Apr;73(2):56-8. doi: 10.1016/j.ando.2012.03.033. Epub 2012 Apr 12. PMID: 22502730.
22. Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *Am Fam Physician*. 2013 Sep 1;88(5):319-27. PMID: 24010395.
23. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2017 Sep;28(3):228-243. doi: 10.1007/s12022-017-9498-z. PMID: 28766057
24. Chapman PR, Singhal A, Gaddamanugu S, Prattipati V. Neuroimaging of the Pituitary Gland: Practical Anatomy and Pathology. *Radiol Clin North Am*. 2020 Nov;58(6):1115-1133. doi: 10.1016/j.rcl.2020.07.009. Epub 2020 Sep 17. PMID: 33040852.
25. Gondim JA, Tella OI Jr, Schops M. Intracellular pressure and tumor volume in pituitary tumor: relation study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006 Dec;64(4):971-5. doi: 10.1590/s0004-282x2006000600016. PMID: 17221006.
26. Chatzellis, Eleftherios & Alexandraki, Krystallenia & Androulakis, Ioannis & Kaltsas, Gregory. (2015). Aggressive Pituitary Tumors. *Neuroendocrinology*. 101. 10.1159/000371806

27. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*. 1993 Oct;33(4):610-7; discussion 617-8. PubMed PMID: 8232800.
28. Jabri H. Pituitary adenoma. *Neurosciences (Riyadh)*. 2012 Apr;17(2):178-9. PMID: 23133875.
29. Møller MW, Andersen MS, Glintborg D, Pedersen CB, Halle B, Kristensen BW, Poulsen FR. [Pituitary adenoma]. *Ugeskr Laeger*. 2019 May 13;181(20):V05180331. Danish. PMID: 31124446.
30. Rumboldt Z. Pituitary adenomas. *Top Magn Reson Imaging*. 2005 Jul;16(4):277-88. doi: 10.1097/01.rmr.0000224684.76006.cf. PMID: 16785843.
31. Hlaváč M, Sommer F, Karpel-Massler G, Wirtz R, Hoffmann T, Pařa A. Differenzialdiagnostik und Therapie der Hypophysenadenome [Differential diagnosis and treatment of pituitary adenomas]. *HNO*. 2019 Apr;67(4):307-318. German. doi: 10.1007/s00106-019-0629-3. PMID: 30790007.
32. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; Hipofiz hastalıkları tanı tedavi ve izlem kılavuzu, Ankara, 2020 978-605-4011-33-9
33. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Jun 25;3:17. doi: 10.1186/1750-1172-3-17. PMID: 18578866; PMCID: PMC2459162.
34. Miller BS, Auchus RJ. Evaluation and Treatment of Patients With Hypercortisolism: A Review. *JAMA Surg*. 2020 Dec 1;155(12):1152-1159. doi: 10.1001/jamasurg.2020.3280. PMID: 33052413.
35. Romijn JA. Hyperprolactinemia and prolactinoma. *Handb Clin Neurol*. 2014;124:185-95. doi: 10.1016/B978-0-444-59602-4.00013-7. PMID: 25248588.
36. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009 Nov;119(11):3189-202. doi: 10.1172/JCI39375. Epub 2009 Nov 2. PMID: 19884662; PMCID: PMC2769196.

37. Nieman LK. Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018 Jun;47(2):259-273. doi: 10.1016/j.ecl.2018.02.001. PMID: 29754631.
38. Amlashi FG, Tritos NA. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management. *Endocrine*. 2016 Jun;52(3):427-40. doi: 10.1007/s12020-016-0863-3. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26792794.
39. Vargas G, Balcazar-Hernandez LJ, Melgar V, Magriña-Mercado RM, Gonzalez B, Baquera J, Mercado M. An FSH and TSH pituitary adenoma, presenting with precocious puberty and central hyperthyroidism. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017 Jul 7;2017:17-0057. doi: 10.1530/EDM-17-0057. PMID: 28721217; PMCID: PMC5510394.
40. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors. *Handb Clin Neurol*. 2014;124:167-84. doi: 10.1016/B978-0-444-59602-4.00012-5. PMID: 25248587.
41. Toni R. Ancient views on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: an historical and epistemological perspective. *Pituitary*. 2000 Oct;3(2):83-95. doi: 10.1023/a:1009953723963. PMID: 11141700.
42. Bliss M. Harvey Cushing. *J Neurosurg*. 2011 Jun;114(6):1493; discussion 1494. doi: 10.3171/2010.11.JNS101891. Epub 2011 Feb 25. PMID: 21351831.
43. Mehta GU, Lonser RR, Oldfield EH. The history of pituitary surgery for Cushing disease. *J Neurosurg*. 2012 Feb;116(2):261-8. doi: 10.3171/2011.8.JNS102005. Epub 2011 Sep 30. PMID: 21962161.
44. Ruggieri, Martino & Praticò, Andrea & Caltabiano, Rosario & Polizzi, Agata. (2018). Early history of the different forms of neurofibromatosis from ancient Egypt to the British Empire and beyond: First descriptions, medical curiosities, misconceptions, landmarks, and the persons behind the syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 176. 10.1002/ajmg.a.38486.

45. Deopujari CE, Shaikh ST. Evolution of Pituitary Surgery. *Neurol India*. 2020 May-Jun;68(Supplement):S33-S38. doi: 10.4103/0028-3886.287673. PMID: 32611890.
46. Rosseau GL. Pituitary tumors and transsphenoidal surgery. *Dis Mon*. 2011 Oct;57(10):607-14. doi: 10.1016/j.disamonth.2011.08.003. PMID: 22036116.
47. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery*. 1997 Feb;40(2):225-36; discussion 236-7. doi: 10.1097/00006123-199702000-00001. PMID: 9007854.
48. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 2017 Feb 7;317(5):516-524. doi: 10.1001/jama.2016.19699. PMID: 28170483.
49. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):22-32. doi: 10.1007/s11102-016-0772-8. PMID: 27812777.
50. Dai C, Feng M, Sun B, Bao X, Yao Y, Deng K, Ren Z, Zhao B, Lu L, Wang R, Kang J. Surgical outcome of transsphenoidal surgery in Cushing's disease: a case series of 1106 patients from a single center over 30 years. *Endocrine*. 2022 Jan;75(1):219-227. doi: 10.1007/s12020-021-02848-1. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34415482.
51. Maiter D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):42-50. doi: 10.1159/000495775. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30481756.
52. Fang J, Xie S, Li N, Jiang Z. Postoperative Complications of Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery: A Meta-Analysis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018 Jul;28(7):554-559. doi: 10.29271/jcpsp.2018.07.554. PMID: 29950263.

53. Koirala S , Shrestha BK , Lohani S , Bishokarma S , Devkota UP .
Postoperative Complications of Transsphenoidal Pituitary Adenectomy: A Single Institution Based Experience. Kathmandu Univ Med J (KUMJ). 2019 Apr-Jun;17(66):123-125. PMID: 32632059.
54. Charalampaki P, Ayyad A, Kockro RA, Perneczky A. Surgical complications after endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. J Clin Neurosci. 2009 Jun;16(6):786-9. doi: 10.1016/j.jocn.2008.09.002. Epub 2009 Mar 16. PMID: 19289287.

